



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Valoración de la Función Renal en Pacientes con  
Fibrilación Auricular en Tratamiento con Anticoagulantes  
Orales No Antagonistas de la Vitamina K**

**D. José Manuel Andreu Cayuelas**

**2018**





# UNIVERSIDAD DE MURCIA

## ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Valoración de la función renal en pacientes con fibrilación auricular en tratamiento con anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K

Doctorando: D. José Manuel Andreu Cayuelas  
Doctorado: Ciencias de la Salud  
Directores: Doctor Sergio Manzano Fernández  
Doctora Vanessa Roldán Schilling



El contenido de esta tesis constituye un compendio de cuatro trabajos previamente publicados en revistas científicas, siendo la aportación del doctorando la siguiente:

**1) Methods of kidney function assessment in non-valvular atrial fibrillation in the era of new oral anticoagulants.** *Andreu-Cayuelas JM, Marín F, Flores-Blanco PJ, García Alberola A, Manzano-Fernández S.* Eur J Intern Med. 2014;25:e71-e72.

Diseño del estudio, recogida de datos, análisis estadístico y redacción de manuscrito.

**2) Comparación de las ecuaciones de filtrado glomerular estimado para determinar la posología de los nuevos anticoagulantes orales para pacientes con fibrilación auricular.** *Manzano-Fernández S, Andreu-Cayuelas JM, Marín F, Orenes-Piñero E, Gallego P, Valdés M, Vicente V, Lip GY, Roldán V.* Rev Esp Cardiol. 2015;68:497-504.

Diseño del estudio, recogida de datos, análisis estadístico y redacción de manuscrito.

**3) Repercusiones en la posología de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K por las variaciones de la función renal de los pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca aguda reciente.** *Andreu-Cayuelas JM, Pastor-Pérez FJ, Puche CM, Mateo-Martínez A, García-Alberola A, Flores-Blanco PJ, Valdés M, Lip GY, Roldán V, Manzano-Fernández S.* Rev Esp Cardiol. 2016;69:134-140.

Diseño del estudio, recogida de datos, análisis estadístico y redacción de manuscrito.

**4) Kidney Function Monitoring and Non-vitamin K Oral Anticoagulant Dosage in Atrial Fibrillation.** *Andreu-Cayuelas JM, Caro-Martínez C, Flores-Blanco PJ, Elvira-Ruiz G, Albendin-Iglesias H, Cerezo-Manchado JJ, Bailen-Lorenzo JL, Januzzi JL, García-Alberola A, Manzano-Fernández S.* Eur J Clin Invest. 2018; [Epub ahead of print].

Diseño del estudio, recogida de datos, análisis estadístico y redacción de manuscrito.



## **Agradecimientos:**

*A mis directores de tesis. Especialmente al doctor Sergio Manzano Fernández, un médico, docente e investigador brillante sin cuya paciencia y dedicación esta tesis no hubiera sido posible.*

*Al doctor Arcadio García Alberola, que ha contribuido a estos trabajos con valiosos consejos y observaciones.*

*A los compañeros y amigos de los servicios de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, el Hospital Comarcal del Noroeste de la Región de Murcia y el Hospital Vega Baja de Orihuela que han colaborado en los trabajos incluidos en esta tesis, en especial a César Caro Martínez, Francisco José Pastor Pérez, Alicia Mateo Martínez, Pedro José Flores Blanco y Ginés Elvira Ruíz. Gracias por vuestro esfuerzo.*

*Mi agradecimiento también a los hematólogos y profesionales de laboratorio que han colaborado en este proyecto.*

*A mis amigos. Gracias por estar ahí todos estos años, sois el mejor ejemplo de que los amigos de verdad son para siempre.*

*A mis padres, por transmitirme una educación y unos valores que me han convertido en la persona que soy. Mis éxitos son vuestros.*

*A mi hermano y al resto de mi familia, a la que me siento muy orgulloso de pertenecer. Con un recuerdo muy especial a los que ya no están.*

*A Isabel, por su apoyo incondicional en este y en todos mis proyectos y, sobre todo, por hacerme tan feliz cada día. Eres la persona más importante en mi vida y a ti en especial te dedico esta tesis.*



## Abreviaturas:

AAS: Ácido acetilsalicílico

AclCr: Aclaramiento de creatinina

AHA: *American Heart Association*

AVK: Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K

C-G: Cockcroft-Gault

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

EHRA: *European Heart Rhythm Association*

ESC: Sociedad Europea de Cardiología

FA: Fibrilación auricular

HR: *Hazard Ratio*

IC: Insuficiencia cardiaca

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

INR: Ratio normalizado internacional

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*

NACO: Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K

NKEP: *National Kidney Education Program*

RR: Riesgo relativo

TFG: Tasa de filtración glomerular



## Índice de contenidos

1. Introducción .....	13
1.1. Epidemiología de la fibrilación auricular .....	15
1.2. Morbimortalidad asociada a la fibrilación auricular .....	16
1.3. Tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular .....	18
1.3.1. Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K .....	18
1.3.2. Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K .....	19
1.3.2.1. Dabigatrán .....	20
1.3.2.2. Rivaroxabán .....	21
1.3.2.3. Apixabán .....	23
1.4. Función renal y fibrilación auricular .....	26
1.4.1. Métodos de medición de la función renal .....	26
1.5. Estimación de la función renal para el ajuste de dosis de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K .....	31
1.5.1. Empleo de distintas ecuaciones de estimación de la función renal para el ajuste de dosis de NACO .....	33
1.5.2. Variabilidad de la función renal durante el tratamiento con NACO .....	35
1.5.3. Recomendaciones acerca de la monitorización de la función renal durante el tratamiento con NACO .....	36
1.6. Justificación resumida de la tesis .....	38
1.7. Bibliografía .....	39

2. Objetivos.....	55
3. Publicaciones.....	59
Artículo 1: Methods of kidney function assessment in non-valvular atrial fibrillation in the era of new oral anticoagulants.....	61
Artículo 2: Comparación de las ecuaciones de filtrado glomerular estimado para determinar la posología de los nuevos anticoagulantes orales para pacientes con fibrilación auricular .....	63
Artículo 3: Repercusiones en la posología de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K por las variaciones de la función renal de los pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca aguda reciente .....	65
Artículo 4: Kidney Function Monitoring and Non-vitamin K Oral Anticoagulant Dosage in Atrial Fibrillation .....	67
4. Conclusiones.....	69
5. Apéndice.....	73
5.1. Cartas de aceptación de las publicaciones .....	75
5.2. Comunicaciones a congresos .....	79
5.3. Índice de impacto de las publicaciones .....	83

# 1. Introducción



## 1.1. Epidemiología de la fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca con significación clínica más frecuente. Se estima que esta arritmia afecta actualmente a más de 30 millones de personas en el mundo<sup>1</sup>, siendo especialmente común en los países desarrollados, habiéndose descrito una prevalencia de aproximadamente un 1% entre la población adulta de Estados Unidos y Europa a finales del siglo XX<sup>2,3</sup>.

La prevalencia en la población española actual es incluso mayor. En el reciente estudio OFRECE se encontró esta arritmia en un 4,4% de los mayores de 40 años, de entre los que el 10% no se había diagnosticado con anterioridad. Estos datos permiten estimar que existen más de 1 millón de pacientes con FA en España, de los que más de 90.000 estarían sin diagnosticar<sup>4</sup>.

Actualmente se diagnostican en el mundo 5 millones de nuevos casos de FA al año<sup>1</sup> y se estima que una de cada cuatro personas de mediana edad presentará esta arritmia a lo largo de su vida<sup>3,5</sup>. Además, la incidencia de FA crece de forma rápida, lo que hace prever que su prevalencia se multiplique por 2,5 para el año 2050<sup>2</sup>.

Un hallazgo común en todos los estudios poblacionales es que esta arritmia aparece con mayor frecuencia en varones y su incidencia aumenta de manera exponencial con la edad, duplicándose cada década de la vida<sup>2,6,7</sup>.

El envejecimiento progresivo de la población de los países desarrollados es, por tanto, uno de las principales causas del aumento de incidencia y prevalencia de FA. Sin embargo, también existe relación con el incremento de factores de riesgo cardiovascular que predisponen a esta arritmia, como la hipertensión arterial, la arterioesclerosis y la obesidad<sup>1,8,9</sup>.

## 1.2. Morbimortalidad asociada a la fibrilación auricular

La importancia de la FA en la práctica clínica no solo radica en su elevada prevalencia, ya que se asocia además a un importante incremento de la morbimortalidad en los pacientes que la padecen<sup>10</sup>.

Esta arritmia produce alteraciones hemodinámicas como el aumento de la frecuencia cardiaca y la pérdida de la contracción auricular que pueden provocar síntomas molestos entre los que se incluyen palpitaciones, mareo, reducción de la capacidad para el ejercicio y disnea<sup>11, 12</sup>. Además, estas alteraciones pueden generar un deterioro progresivo de la función sistólica ventricular produciendo insuficiencia cardiaca (IC) o empeorando el pronóstico de esta patología si ya existía previamente<sup>13</sup>. De hecho, la FA se asocia con frecuencia a la IC<sup>14</sup>, puesto que ambas patologías comparten factores de riesgo y pueden facilitar la aparición la una de la otra<sup>15, 16</sup>.

Los pacientes con FA presentan en conjunto un peor pronóstico vital que los que no padecen esta arritmia. En múltiples estudios observacionales se ha descrito un riesgo de muerte de aproximadamente el doble que el de la población general<sup>10, 15, 17-19</sup>. Sin embargo, es difícil dilucidar cuánto de este exceso de mortalidad es un efecto directo de la FA y cuánto se debe al gran número de comorbilidades con las que se asocia<sup>20</sup>.

El peor pronóstico asociado a la FA se debe principalmente al mayor riesgo de tromboembolismo sistémico e ictus, que es la complicación grave más frecuente en esta arritmia<sup>21, 22</sup>, con una incidencia anual de 4-5% en los pacientes con FA no valvular sin tratamiento preventivo<sup>23, 24</sup>.

La relación entre FA y tromboembolismo es manifiesta. Esta arritmia conduce a un estado de hipercoagulabilidad a través de complejos mecanismos no completamente conocidos<sup>25, 26</sup>, entre los que se incluyen las alteraciones del flujo sanguíneo en aurícula y orejuela izquierdas<sup>27</sup>, la disfunción endotelial<sup>28</sup> y el estado pro-inflamatorio sistémico<sup>29, 30</sup>, entre otras alteraciones metabólicas<sup>31, 32</sup>.

Este estado pro-coagulante predispone a la formación de trombos en aurícula izquierda, que pueden desprenderse y migrar por la circulación arterial dando lugar a fenómenos embólicos sistémicos. Alrededor del 75% de dichos embolismos ocurren en la circulación cerebral, ocasionando ictus isquémicos<sup>33, 34</sup>.

Hasta uno de cada cinco ictus se atribuye a la FA<sup>15, 35</sup>, siendo mayor el riesgo de tromboembolismo en pacientes ancianos o con comorbilidades asociadas<sup>36-38</sup>. Además, los ictus embólicos asociados a la FA son a menudo fatales y los pacientes que sobreviven presentan mayor grado de discapacidad y tendencia a las recurrencias que los pacientes con otras causas de ictus<sup>39, 40</sup>.

### **1.3. Tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular**

Las principales sociedades científicas implicadas en el manejo de la FA recomiendan unánimemente administrar tratamiento anticoagulante en los pacientes con mayor riesgo de tromboembolismo. Se recomienda la anticoagulación, tanto en prevención primaria como en secundaria, de cara a evitar las graves consecuencias clínicas, económicas y sociales del ictus<sup>41, 42</sup>.

#### **1.3.1. Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K**

A finales del siglo XX se publicaron múltiples ensayos clínicos que demostraron la gran efectividad de los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK) en la prevención del tromboembolismo asociado a FA.

Un meta-análisis que incluyó 6 estudios de comparación entre AVK y placebo en pacientes con FA demostró una reducción del riesgo de ictus del 64% (Intervalo de confianza del 95% (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<sup>43</sup>.

Desde entonces, los AVK se han empleado extensamente en la prevención del tromboembolismo en los pacientes con FA no valvular y elevado riesgo de ictus, estimado mediante las escalas de riesgo validadas para este fin (CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc)<sup>23, 36</sup>.

Sin embargo, los AVK presentan múltiples inconvenientes: su comienzo de acción es lento, existen variaciones interindividuales en su efecto, su margen terapéutico es estrecho e interaccionan con gran cantidad de fármacos y alimentos<sup>44, 45</sup>. Estas características obligan a individualizar la dosis de AVK administrada en función de su

variable efecto anticoagulante, para lo que se realizan controles periódicos del Ratio Normalizado Internacional (INR) que encarecen el proceso asistencial y tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes<sup>46</sup>.

Todo ello, junto con su principal efecto adverso, la aparición de hemorragias, ha condicionado la infrutilización de los AVK en la práctica clínica diaria, con el consiguiente riesgo de tromboembolismo<sup>47-49</sup>.

### **1.3.2. Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K**

En la última década se ha desarrollado un nuevo tipo de anticoagulantes que permite evitar los inconvenientes asociados a los AVK. Estos fármacos se caracterizan por bloquear selectivamente factores clave de la cascada de la coagulación. Concretamente los factores Xa y IIa, que son factores finales comunes a las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación, necesarios para la conversión del fibrinógeno (I) en fibrina (Ia).

Se han empleado múltiples términos para referirse a estos anticoagulantes, entre los que se incluyen: “nuevos anticoagulantes orales”, “anticoagulantes orales directos”, “anticoagulantes orales específicos” y “anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K”. En las publicaciones incluidas en esta tesis se empleó inicialmente el primero de los términos y posteriormente, cuando estos fármacos dejaron de ser una novedad, se pasó a utilizar el término “anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K”, conservando el mismo acrónimo (NACO, o NOAC en inglés) de cara a mantener la mayor coherencia terminológica posible en la bibliografía, en consonancia con las recomendaciones de los expertos en este campo<sup>50</sup>.

Actualmente se encuentran comercializados cinco NACO: un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y cuatro inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán), de los que cuatro han sido aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos para la prevención del tromboembolismo en pacientes con FA no valvular. Dabigatrán se incluyó en la guía farmacoterapéutica española en noviembre de 2011, rivaroxabán en julio de 2012, apixabán en julio de 2013 y edoxabán en septiembre de 2016.

Todos estos anticoagulantes presentan grandes ventajas frente a los AVK, ya que tienen un rápido comienzo de acción, una vida media más corta, menos interacciones con otros medicamentos o alimentos, y un efecto anticoagulante más predecible que permite administrar una dosis fija sin necesidad de monitorizar rutinariamente su actividad<sup>51, 52</sup>.

Las características farmacocinéticas, el mecanismo de acción y la evidencia científica que sustenta el uso de los tres NACO que se encontraban aprobados para la prevención del tromboembolismo en pacientes con FA no valvular al inicio de esta tesis se detallan a continuación.

#### 1.3.2.1. Dabigatrán

El dabigatrán etexilato es una molécula pequeña con aproximadamente un 6% de biodisponibilidad oral que se hidroliza mediante esterasas séricas transformándose en dabigatrán, un potente inhibidor competitivo y reversible de la trombina (Factor IIa de la coagulación). Posee un rápido inicio en su acción, alcanzando el pico de concentración plasmática en aproximadamente 2 horas tras la toma y se une a proteínas plasmáticas en baja proporción (30%). Su vida media es de 12-14 horas en pacientes ancianos, lo que justifica una posología de 2 tomas diarias para mantener

una concentración plasmática estable. El dabigatrán se elimina predominantemente (80%) por vía renal y, en menor proporción, por vía biliar<sup>53</sup>.

La efectividad y seguridad de este fármaco en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular se evaluó en el estudio RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*)<sup>54</sup>. En este ensayo clínico aleatorizado 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). Se incluyeron en el estudio 18 113 pacientes con FA no valvular y riesgo de ictus (escala CHADS<sub>2</sub> media: 2,1). Las dosis de dabigatrán 150 mg y 110 mg fueron, respectivamente, superior y no inferior a warfarina en la prevención del ictus o embolismo sistémico (1,69% anual en el grupo de warfarina frente a 1,11% en el grupo de dabigatrán 150 mg (Riesgo relativo (RR) = 0,66; IC 95%: 0,53-0,82; p < 0,001 para superioridad) y 1,53% por año en el grupo de dabigatrán 110 mg (RR = 0,91; IC 95%: 0,74-1,11; p < 0,001 para no inferioridad). La tasa de hemorragias mayores fue de 3,36% anual en el grupo de warfarina, sin diferencia significativa con respecto a la de dabigatrán 150 mg (3,11%; RR = 0,93; IC 95%: 0,81-1,07; p = 0,31), pero significativamente más alta que la de dabigatrán 110 mg (2,71%; RR = 0,80; IC 95%: 0,69-0,93; p = 0,003). 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).

### 1.3.2.2. Rivaroxabán

El rivaroxabán produce su efecto anticoagulante mediante la inhibición directa, selectiva y reversible del factor Xa de la coagulación, impidiendo de forma muy potente la activación del factor II y la subsiguiente generación de trombina. Se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad del 60-80%, alcanzando la concentración plasmática máxima tras aproximadamente 1-4 h y un 90% del fármaco se une a proteínas plasmáticas. La semivida es de 11-13 h en ancianos, pero el área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo del fármaco permite su administración en una única dosis diaria. Aproximadamente un tercio del principio activo se excreta por vía renal sin metabolizar (35%) y el resto se metaboliza en el hígado<sup>55,56</sup>.

La efectividad y seguridad de rivaroxabán en la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular fue evaluada en el estudio 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*)<sup>57</sup>. En este ensayo clínico aleatorizado se comparó rivaroxabán a dosis ajustada a la función renal basal con warfarina ajustada por INR (objetivo: 2-3). Se incluyeron 14 264 pacientes con alta prevalencia de comorbilidades y, en consecuencia, riesgo elevado de ictus (CHADS<sub>2</sub> medio: 3,5). Cuando se analizaron los resultados por intención de tratar, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de ictus o embolismo sistémico (2,4% anual en los pacientes asignados a warfarina y 2,1% anual para rivaroxabán (*Hazard Ratio* (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; HR = 1,03; IC

95%: 0,96-1,11;  $p = 0,44$ ), aunque los pacientes tratados con rivaroxabán presentaron una menor incidencia de hemorragia intracraneal (HR: 0,67; IC 95%: 0,47-0,93;  $p = 0,02$ ) y más incidencia de sangrado mayor de origen gastrointestinal ( $p < 0,001$ ).

### 1.3.2.3. Apixabán

Al igual que rivaroxabán, apixabán es un inhibidor selectivo y reversible del del factor Xa de la coagulación. El fármaco se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad del 50% y el pico de concentración plasmática se alcanza en aproximadamente 3 h tras la toma, uniéndose un 87% a proteínas plasmáticas. Su semivida es de aproximadamente 12 horas, por lo que puede administrarse en 2 tomas diarias. El 27% del fármaco se excreta vía renal y el resto se elimina mayoritariamente por las heces<sup>58, 59</sup>.

La eficacia y seguridad de apixabán para la prevención del tromboembolismo en pacientes con FA no valvular se han evaluado en dos grandes ensayos clínicos hasta la fecha. En el estudio AVERROES (*Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment*)<sup>60</sup> se comparó una dosis fija de apixabán (5 mg cada 12 h) con ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención del ictus y embolismo sistémico en pacientes con FA en los que no se consideraba adecuado el tratamiento con AVK (por complicaciones previas con estos fármacos o comorbilidades). Se incluyeron en el estudio 5 599 pacientes con FA no valvular y riesgo de ictus (escala CHADS<sub>2</sub> media: 2,1). Se decidió finalizar el estudio prematuramente por motivos éticos ante la gran diferencia de eventos en favor del brazo de tratamiento con apixabán. Los pacientes que recibieron apixabán 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 (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*)<sup>61</sup> comparó una dosis de apixabán ajustada según función renal, edad y peso (se administraron 2,5 mg cada 12 h en los pacientes con 2 o más de los siguientes criterios: creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dL, edad  $> 80$  años o peso  $\leq 60$  Kg; y 5 mg cada 12 horas en el resto) 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 FA no valvular e indicación de anticoagulación para la prevención del tromboembolismo (puntuación CHADS<sub>2</sub> media: 2,1). Apixabán demostró ser significativamente superior a warfarina en la prevención del ictus y embolia sistémica en estos pacientes (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;  $p = 0,01$ )); con una tasa de hemorragia mayor significativamente más baja (2,13% anual en los pacientes que recibieron apixabán frente a 3,09% en el grupo de warfarina (HR = 0,69; IC 95%: 0,60-0,80;  $p < 0,001$ )). Además, se redujo significativamente la mortalidad por cualquier causa en los pacientes que recibieron apixabán (3,52% anual contra 3,94% en el grupo de warfarina (HR = 0,89; IC 95%: 0,80-0,99;  $p = 0,047$ )).

Un meta-análisis de los cuatro ensayos clínicos pivotaes publicados hasta la fecha en los que se comparó NACO con AVK para la prevención del tromboembolismo en pacientes con FA<sup>62</sup> mostró una reducción del 19% del ictus y la embolia sistémica con las dosis plenas de NACO (RR:0,81; IC 95%: 0,73-0,91;  $p < 0,0001$ ), además de una reducción del 10% en la mortalidad (RR:0,90; IC 95%: 0,85-0,95;  $p = 0,0003$ ), y aproximadamente la mitad de hemorragias intracraneales (RR: 0,48; IC 95%: 0,39-0,59;  $p < 0,0001$ ), a costa de un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal (RR: 1,25; IC 95%: 1,01-1,55;  $p = 0,04$ ). Las dosis reducidas de NACO mostraron un riesgo similar de ictus y embolia sistémica que AVK (RR: 1,03; IC 95%: 0,84-1,27;  $p = 0,74$ ), con un menor riesgo de sangrado (RR: 0,65; IC 95%: 0,43-1,00;  $p = 0,05$ ).

En base a estos resultados, las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 2016 recomiendan el inicio de NACO, 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<sup>41</sup>.

## **1.4. Función renal y fibrilación auricular**

La función renal es un concepto teórico que engloba la capacidad de los riñones para realizar funciones excretoras, metabólicas y endocrinas. La eliminación por vía urinaria de electrolitos, productos de desecho del metabolismo, sustancias exógenas y fármacos desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis del organismo.

Se denomina insuficiencia renal a la incapacidad total o parcial de los riñones de cumplir sus funciones. Este cuadro tiene una gran importancia en los pacientes con FA, asociándose ambas patologías con gran frecuencia<sup>38, 63-65</sup>. Esta asociación se debe a la existencia de factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos comunes, entre los que se incluyen la hipertensión arterial, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la hiperactividad simpática<sup>64, 66</sup>. Además, la insuficiencia renal se asocia de forma independiente a un mayor riesgo de patología cardiovascular como la IC y la enfermedad coronaria<sup>67</sup> y predispone a un mayor riesgo de sangrado<sup>68</sup> y tromboembolismo en los pacientes con FA<sup>38, 69-71</sup>.

Determinar con precisión la función renal en los pacientes con FA es de gran interés, considerando la elevada prevalencia de la enfermedad renal crónica en estos pacientes, su asociación con otras comorbilidades y complicaciones y su vital importancia en la correcta dosificación de los NACO.

### **1.4.1. Métodos de medición de la función renal**

El parámetro que mejor se correlaciona con la función renal es la tasa de filtración glomerular (TFG), que representa la suma del volumen filtrado desde cada uno de los glomérulos funcionantes hacia la cápsula de Bowman por unidad de tiempo, ajustado

al área de superficie corporal del paciente. El valor normal de TFG es 120-130 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, con importantes variaciones interindividuales<sup>72</sup>.

Pese a que la TFG no puede medirse directamente, puede determinarse en base al aclaramiento urinario de ciertos marcadores. Las sustancias ideales para determinar la TFG son solutos no tóxicos que se filtren de forma libre por los glomérulos, sin reabsorción ni secreción a nivel de los túbulos renales y cuya concentración pueda cuantificarse con precisión en sangre y orina. El *gold standard* para esta medición es la inulina, una sustancia exógena que cumple todos estos criterios. Sin embargo, la inulina es poco asequible y su empleo para el cálculo de la TFG, aunque muy preciso, es complejo, requiriendo infusión intravenosa continua, sondaje vesical y múltiples extracciones sanguíneas, por lo que apenas se utiliza<sup>73</sup>.

Existen otras sustancias que, unidas a marcadores radioactivos y administradas de forma intravenosa, pueden emplearse para medir la TFG. Entre estas sustancias se incluyen el ácido iotalámico, el iohexol, el ácido etilendiaminotetraacético y el ácido dietilentriaminopentaacético, cuyo aclaramiento plasmático puede utilizarse para determinar con precisión la TFG de una forma más sencilla, pero también asociada a múltiples desventajas y riesgos para la salud de los pacientes<sup>74</sup>. Los métodos de medición directa de la TFG con sustancias exógenas, al ser costosos, peligrosos y lentos, se reservan casi exclusivamente para investigación.

En la práctica clínica diaria se emplean, como norma general, métodos de estimación de la función renal basados en la excreción de sustancias producidas por el propio organismo, principalmente la creatinina. La creatinina es un aminoácido que puede encontrarse en el suero como derivado del metabolismo de la creatina del músculo esquelético y de los alimentos cárnicos. Dado que la creatinina se libera a la

circulación sanguínea a un ritmo relativamente constante y se excreta de forma libre por los glomérulos, la determinación de sus niveles séricos puede emplearse para estimar la TFG. Sin embargo, esta molécula presenta algunas desventajas para este cometido, ya que no se excreta exclusivamente en el glomérulo (aproximadamente el 10-40% de la creatinina en orina procede de un mecanismo de secreción en el túbulo proximal de la nefrona) y, además, su ritmo de liberación a la sangre depende de factores como la complexión, la dieta, el sexo y la raza de los pacientes<sup>75</sup>.

Se han propuesto distintas ecuaciones para estimar el filtrado glomerular a partir de la creatinina sérica, de cara a intentar superar las carencias que tiene la determinación aislada de sus niveles para la estimación de la función renal. Para ello, estas ecuaciones incorporan una serie de variables que permiten compensar las variaciones de creatinina sérica no relacionadas con el filtrado glomerular, alcanzando estimaciones que se han correlacionado de forma muy precisa con la determinación de la TFG mediante administración de sustancias exógenas.

La primera fórmula ampliamente utilizada que se propuso para estimar la función renal a partir de la creatinina fue la ecuación de Cockcroft-Gault (C-G)<sup>76</sup>, que incluye cuatro parámetros: concentración sérica de creatinina (mg/dL), edad (años), peso (Kg) y sexo:

$$([140 - \text{edad}] \times \text{peso}) / (\text{creatinina sérica} \times 72)$$

(× 0,85 en mujeres)

Esta fórmula estima el aclaramiento de creatinina (AclCr, en mL/min), parámetro cuyo empleo se recomienda para el ajuste de dosis de fármacos, pero que debe ser ajustado por el área de superficie corporal del paciente si se necesita estimar la TFG.

Estudios posteriores demostraron que la ecuación de C-G presenta sesgos en la estimación de la TFG, principalmente en pacientes jóvenes y/u obesos, lo que reduce su precisión global<sup>77-79</sup>. Por este motivo, Levey y colaboradores propusieron una nueva ecuación para la estimación de la función renal derivada del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)<sup>77</sup>, que en su versión abreviada y estandarizada emplea cuatro parámetros del paciente: concentración sérica de creatinina, edad, sexo y raza:

$$175 \times [\text{creatinina sérica}]^{-1,154} \times [\text{edad}]^{-0,203}$$

(× 1,212 en raza negra) (× 0,742 en mujeres)

La ecuación MDRD es más precisa globalmente que la de C-G<sup>78, 80</sup>, por lo que se ha convertido en uno de los métodos más empleados en la estimación de la TFG, reportándose de forma rutinaria por laboratorios de todo el mundo. Sin embargo, varios estudios han descrito que su precisión es menor en los pacientes con función renal normal o solo ligeramente reducida (TFG > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)<sup>77, 81</sup>.

De cara a superar esta limitación, el grupo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) propuso en 2009 una nueva ecuación que, pese a ser más compleja, emplea los mismos cuatro parámetros que la de MDRD<sup>82</sup>:

$$141 \times \text{mín}(\text{Creatinina sérica}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \text{máx}(\text{Creatinina sérica}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Edad}}$$

( $\times 1,018$  en mujeres) ( $\times 1,159$  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/ $\kappa$ ) y 1

máx = valor máximo entre (Creatinina sérica/ $\kappa$ ) y 1

La ecuación CKD-EPI es más precisa que la de MDRD en la identificación de pacientes sin disfunción renal ( $\text{TFG} > 60 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ )<sup>83</sup> lo que permite evitar sobrediagnósticos y exploraciones innecesarias<sup>84</sup>.

Las ecuaciones MDRD y CKD-EPI estiman la TFG (indexada por superficie corporal, en  $\text{mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ ). En pacientes con tamaños corporales alejados de lo estándar se recomienda calcular el filtrado glomerular (en  $\text{mL/min}$ ) para ajustar la dosis de fármacos<sup>85</sup>. Para ello, basta con dividir la TFG por 1,73 y multiplicar por el área de superficie corporal estimada.

## 1.5. Estimación de la función renal para el ajuste de dosis de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K

Las ecuaciones para estimar la función renal a partir de los valores de creatinina sérica son especialmente relevantes para el ajuste de dosis de los fármacos que se eliminan por vía renal. Todos los NACO actualmente comercializados para la prevención del tromboembolismo en los pacientes con FA no valvular se eliminan en una proporción significativa por el riñón, como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Diana terapéutica y porcentaje de eliminación renal de los diferentes NACO aprobados para la prevención del tromboembolismo en la FA<sup>53, 55, 58, 86</sup>.

NACO	Diana terapéutica	Eliminación renal
Dabigatrán	Factor IIa	80%
Rivaroxabán	Factor Xa	35%
Apixabán	Factor Xa	27%
Edoxabán	Factor Xa	50%

Aunque los resultados de efectividad y seguridad demostrados en los estudios clínicos pivotaes de estos anticoagulantes fueron consistentes en los distintos subgrupos de función renal basal<sup>87-90</sup>, el importante metabolismo renal de los NACO hace imperativo reducir la dosis administrada en caso de que exista insuficiencia renal<sup>52, 91</sup> (Tabla 2).

Tabla 2. Recomendaciones actuales de la *European Heart Rhythm Association* (EHRA) para el ajuste de dosis según función renal para los distintos NACO<sup>52</sup>

Fármaco	Aclaramiento de Creatinina	Recomendación de dosis
Dabigatrán	≥50 mL/min	150 mg cada 12 horas
	30-49 mL/min	110-150 mg cada 12 horas*
	<30 mL/min	No recomendado
Rivaroxabán	≥50 mL/min	20 mg cada 24 horas
	15-49 mL/min	15 mg cada 24 horas**
	<15 mL/min	No recomendado
Apixabán	≥30 mL/min	5 mg cada 12 horas
	15-29 mL/min	2,5 mg cada 12 horas***
	<15 mL/min	No recomendado
Edoxabán	≥50 mL/min	60 mg cada 24 horas
	15-49 mL/min	30 mg cada 24 horas****
	<15 mL/min	No recomendado

\* En pacientes con AclCr: 30-49 mL/min, dabigatrán 150 mg no está contraindicado, pero se recomienda la dosis de 110 mg cada 12 horas. La dosis de 110 mg también se recomienda en pacientes con edad > 80 años o en tratamiento con verapamilo. Puede considerarse reducir la dosis con una combinación de edad > 75 años, peso < 60 Kg, alto riesgo hemorrágico (HAS-BLED ≥ 3) o tratamiento con ciertos fármacos (P.ej. amiodarona).

\*\* Rivaroxabán 15 mg puede considerarse también en pacientes con una combinación de edad > 75 años, peso < 60 Kg, alto riesgo hemorrágico (HAS-BLED ≥ 3) o en tratamiento con ciertos fármacos (P.ej. macrólidos).

\*\*\* Apixabán 2,5 mg cada 12 horas también se recomienda en caso de que se presente una creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl en combinación con edad ≥ 80 años o peso ≤ 60 kg.

\*\*\*\* Edoxabán 30 mg se recomienda además en pacientes con peso ≤ 60 kg o en tratamiento con ciertos fármacos (P. ej: dronedarona) y puede considerarse en pacientes con una combinación de edad > 75 años y alto riesgo hemorrágico (HAS-BLED ≥ 3).

Si no se ajusta la dosis de estos fármacos en pacientes con disfunción renal es esperable un aumento de sus niveles plasmáticos<sup>92</sup>, que se asociaría a un mayor riesgo hemorrágico<sup>93</sup>. De hecho, grandes estudios observacionales han evidenciado recientemente que existe relación entre la prescripción de dosis de NACO incorrectamente ajustadas a la función renal y la aparición de efectos adversos.

Steinberg y sus colaboradores<sup>94</sup> describieron, con datos del registro clínico ORBIT-AF II (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II*), una mayor mortalidad en aquellos pacientes con disfunción renal en los que no se redujo la dosis de NACO y una mayor tasa de ingreso hospitalario por causa cardiovascular en los pacientes que recibieron dosis inadecuadamente reducidas de estos anticoagulantes. Además, Yao y colaboradores<sup>95</sup> describieron un riesgo más elevado de sangrado mayor, sin ventajas en la prevención del tromboembolismo, en los pacientes que recibieron dosis excesivas de NACO para su función renal y un mayor riesgo de ictus en aquellos pacientes que recibieron dosis reducidas de apixabán pese a no presentar disfunción renal severa.

### **1.5.1. Empleo de distintas ecuaciones de estimación de la función renal para el ajuste de dosis de NACO**

El correcto ajuste de dosis de los NACO en base a la función renal de los pacientes es, por tanto, crucial. Sin embargo, como se ha detallado en el punto 1.4.1, se han propuesto múltiples ecuaciones para la estimación de la función renal y no existe consenso acerca de cuál es la más adecuada para el ajuste de dosis de estos anticoagulantes. Las actuales guías de práctica clínica de la EHRA y de la *American Heart Association* (AHA) recomiendan el empleo de la ecuación de C-G para ajustar

la dosis de los NACO, pese a su menor precisión<sup>42, 52</sup>, dado que fue la ecuación empleada para estimar la función renal en los estudios pivotaes de estos anticoagulantes<sup>96-99</sup>. Sin embargo, otras sociedades científicas como la *National Kidney Education Program* (NKEP) sugieren que pueden emplearse indistintamente las ecuaciones de C-G, MDRD o CKD-EPI para ajustar las dosis de fármacos<sup>85</sup>, mientras que las guías del consorcio *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) recomiendan emplear preferentemente las ecuaciones de CKD-EPI o MDRD<sup>100</sup>, por su mayor precisión en la estimación de la función renal para el ajuste de dosis<sup>101</sup>.

Esta cuestión es de gran importancia, ya que el empleo de distintos métodos de estimación de la función renal para ajustar la posología de los fármacos puede conducir a discrepancias significativas en la dosis prescrita. El empleo de las ecuaciones MDRD y CKD-EPI tiende a producir estimaciones de AclCr más elevadas que las de C-G y, en consecuencia, conduce a dosis recomendadas más altas de distintos fármacos, especialmente en pacientes ancianos o con disfunción renal<sup>102-106</sup>. Si esta tendencia persiste en pacientes con FA e indicación de NACO, podría tener importantes implicaciones clínicas en el manejo de estos anticoagulantes.

Por todo ello, se establecieron como objetivos iniciales de esta tesis: determinar la prevalencia de uso de los distintos métodos de estimación de la función renal para el ajuste de dosis de NACO en la práctica clínica real, evaluar la magnitud de las discrepancias en el AclCr estimado que pueden derivarse del empleo de las distintas ecuaciones en pacientes con FA y determinar las diferencias en las dosis recomendadas de NACO que podrían producirse por estas discrepancias.

### **1.5.2. Variabilidad de la función renal durante el tratamiento con NACO**

Es importante tener en consideración que la función renal no es un parámetro estático y puede variar ampliamente durante el tratamiento anticoagulante<sup>107</sup>, lo que obliga a realizar controles periódicos de la misma para ajustar las dosis de NACO y evitar infra o sobredosificaciones que podrían aumentar el riesgo de eventos clínicos adversos<sup>93, 94</sup>. Se describieron amplias variaciones de la función renal en todos los estudios pivotaes de los NACO, con una mayor tendencia al empeoramiento en los pacientes que recibieron AVK, ancianos o con ciertas comorbilidades, entre las que se incluyeron la IC y el tratamiento diurético<sup>108-111</sup>.

De hecho, la IC aguda es un cuadro tras el que se han descrito importantes variaciones de la TFG<sup>112</sup>, probablemente en relación, tanto con el tratamiento diurético, como con los cambios en la perfusión renal, la congestión venosa sistémica, la activación neurohormonal y la inflamación que acompañan a estas descompensaciones. Además, como ya se ha mencionado, la existencia de insuficiencia renal también predispone a la aparición de IC<sup>67</sup>, conociéndose esta compleja relación bidireccional como síndrome cardiorrenal<sup>113</sup>.

La mayor vulnerabilidad para la aparición de variaciones significativas de la función renal que se asocia a la IC hace recomendable un control estrecho en los pacientes con esta patología, aunque no existe consenso al respecto<sup>114</sup>. La importancia de la monitorización de la función renal es aún mayor en los pacientes que presentan concomitantemente IC y FA, tanto por la elevada frecuencia con la que coexisten ambas patologías<sup>14</sup>, como por la necesidad de ajustar la dosis de fármacos como los NACO, que se eliminan por vía renal.

### **1.5.3. Recomendaciones acerca de la monitorización de la función renal durante el tratamiento con NACO**

Actualmente las principales guías de práctica clínica coinciden en la importancia de estimar la función renal antes de la prescripción de NACO, para ajustar su dosis inicial, y de realizar controles periódicos durante el tratamiento con estos anticoagulantes, para modificar su posología o suspenderlos si es preciso. Sin embargo, la periodicidad con la que deben realizarse determinaciones analíticas para estimar la función renal es controvertida, a pesar de ser una cuestión de gran importancia por la necesidad de encontrar un equilibrio entre eficiencia y seguridad. Las guías de la AHA de 2014 sobre el manejo de pacientes con FA recomiendan al menos una determinación de creatinina sérica al año, o más si estuviera “clínicamente indicado”<sup>42</sup>; las guías actuales de la ESC (2016) sobre el manejo de la FA también recomiendan únicamente una determinación anual de la función renal<sup>41</sup>, pese a que en su edición previa concretaban unas recomendaciones más estrictas para pacientes con disfunción renal (Al menos 2 o 3 determinaciones anuales si  $\text{AclCr} < 50 \text{ mL/min}$ )<sup>115</sup>; contrariamente, las guías de la EHRA para el uso de los NACO sí recogen una pauta de monitorización de la función renal más estrecha para pacientes ancianos, frágiles o con disfunción renal, por su mayor riesgo de empeoramiento (Al menos una determinación anual para todos los pacientes; cada 6 meses en pacientes ancianos ( $\geq 75$  años) o frágiles; cada ( $\text{AclCr} / 10$ ) meses en pacientes con disfunción renal moderada o severa ( $\text{AclCr} \leq 60 \text{ mL/min}$ ); y reevaluaciones si aparece alguna enfermedad aguda que pueda afectar a la función renal)<sup>52</sup>.

La falta de consenso entre las recomendaciones de las distintas guías de práctica clínica acerca de la monitorización de la función renal durante el tratamiento con

NACO se debe a la ausencia de evidencia al respecto. Puesto que, aunque en los ensayos clínicos pivotaes de los NACO se realizaron controles periódicos de la función renal<sup>95-98</sup>, no se tuvieron en cuenta las variaciones de la misma para ajustar las dosis de estos fármacos, excepto para detener el tratamiento en aquellos pacientes en los que un deterioro renal persistente contraindicaba su administración.

Los objetivos de esta tesis incluyen cuantificar la magnitud de las variaciones de la función renal en pacientes con FA durante el tratamiento anticoagulante, tanto en una población general, como en una de alto riesgo tras un episodio de IC descompensada; identificar los predictores de variación relevante de la función renal y de la necesidad de ajuste de dosis de NACO en estos pacientes; describir el grado de cumplimiento de las recomendaciones actuales para la monitorización de la función renal en pacientes que inician tratamiento con NACO; e investigar la asociación del cumplimiento de estas recomendaciones con los cambios en la posología y la correcta dosificación de estos anticoagulantes.

## 1.6. Justificación resumida de la tesis

La FA es un problema de salud de primer orden, tanto por su elevada prevalencia como por su asociación con un mayor riesgo de morbimortalidad. Entre las patologías que se asocian a la FA destaca el ictus embólico, por su frecuencia y severidad.

Los NACO son el tratamiento recomendado actualmente para la prevención del tromboembolismo en pacientes con FA no valvular, por sus ventajas con respecto a los AVK. No obstante, todos los NACO aprobados con esta indicación se eliminan por el riñón y requieren que se ajuste su dosis en pacientes con disfunción renal.

Una estimación precisa y actualizada de la función renal es, por tanto, de gran importancia en los pacientes que reciben NACO. Sin embargo, no existe consenso acerca de qué método de estimación es el más apropiado, ni cuál es la periodicidad óptima de las determinaciones analíticas para el ajuste de dosis de estos fármacos.

Esta tesis busca profundizar en estas cuestiones, determinando la prevalencia de uso de los distintos métodos de estimación de la función renal en la práctica clínica y evaluando las discrepancias entre las ecuaciones más empleadas en el AclCr estimado y en las dosis recomendadas de los distintos NACO en pacientes con FA.

Además, con el objetivo de evaluar las necesidades de monitorización de la función renal durante el tratamiento con NACO, se busca describir la magnitud y dirección de las variaciones del AclCr en pacientes con FA que reciben tratamiento anticoagulante y sus posibles consecuencias en las necesidades de ajuste de dosis de los NACO. Especialmente en pacientes de alto riesgo, como los que han presentado un episodio reciente de IC descompensada.

Por último, se busca describir el grado de cumplimiento de las recomendaciones actuales para la monitorización de la función renal durante el tratamiento con NACO y su relación con los cambios en su posología y su correcta dosificación.

## 1.7. Bibliografía

1. 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*. 2014;129:837-847.
2. 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* 2001; 285: 2370-2375.
3. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-953.
4. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259-269.
5. Lloyd-Jones DM<sup>1</sup>, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042-1046.
6. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840-844.
7. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995;155:469-473.

8. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:47-53.
9. Dublin S, French B, Glazer NL, Wiggins KL, Lumley T, Psaty BM. Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Arch Intern Med.* 2006;166:2322-2328.
10. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 2002;113: 359-364.
11. Singh SN, Tang XC, Singh BN, Dorian P, Reda DJ, Harris CL, et al. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:721-730.
12. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace.* 2014;16:965-972.
13. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107:2920-2925.
14. Balasubramaniam R, Kistler PM. Atrial fibrillation in heart failure: the chicken or the egg? *Heart.* 2009;95:535-539.
15. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;98:946-952.

16. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;89:724-730.
17. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109:1509-1513.
18. Chen LY, Sotoodehnia N, Bůžková P, Lopez FL, Yee LM, Heckbert SR, et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:29-35.
19. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34:1061-1067.
20. Leong DP, Eikelboom JW, Healey JS, Connolly SJ. Atrial fibrillation is associated with increased mortality: causation or association? *Eur Heart J*. 2013;34:1027-1030.
21. Bekwelem W, Connolly SJ, Halperin JL, Adabag S, Duval S, Chrolavicius S, et al. Extracranial Systemic Embolic Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Circulation*. 2015;132:796-803.
22. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117:e25-e146.

23. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-2870.
24. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012;125:2298-2307.
25. Lip GY. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet*. 1995;346:1313-1314.
26. Lip GY. Does paroxysmal atrial fibrillation confer a paroxysmal thromboembolic risk? *Lancet*. 1997;349:1565.
27. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart*. 1997;77:407-411.
28. Lip GY, Lowe GD, Rumley A, Dunn FG. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *Br Heart J*. 1995;73:527-533.
29. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2075-2082.
30. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J*. 2006;27:136-149.
31. Minamino T, Kitakaze M, Sanada S, Asanuama H, Kurotobi T, Koretsune Y, et al. Increased expression of P-selectin on platelets is a risk factor for silent cerebral infarction in patients with atrial fibrillation: role of nitric oxide. *Circulation*. 1998;98:1721-1727.

32. Marín F, Roldán V, Climent V, Garcia A, Marco P, Lip GY, et al. Is thrombogenesis in atrial fibrillation related to matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1? *Stroke*. 2003;34:1181-1186.
33. Hart RG. Atrial fibrillation and stroke prevention. *N Engl J Med* 2003; 349: 1015-1016.
34. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 967-975.
35. Cotter PE, Martin PJ, Ring L, Warburton EA, Belham M, Pugh PJ. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology* 2013; 80:1546-1550.
36. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-272.
37. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011; 342:d124.
38. Apostolakis S, Guo Y, Lane DA, Buller H, Lip GY. Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Eur Heart J*. 2013;34:3572-3579.
39. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154:1449-1457.

40. Kaarisalo MM, Immonen-Räihä P, Marttila RJ, Salomaa V, Kaarsalo E, Salmi K, et al. Atrial fibrillation and stroke. Mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:311-315.
41. 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 J Cardiothorac Surg*. 2016;50:e1-e88.
42. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:2071-2104
43. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-867.
44. Holford NH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11:483-504.
45. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005;165:1095-1106.
46. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84-91.
47. Laguna P, Martín A, Del Arco, Gargantilla P; on behalf of the GEFAUR-1 investigators. Risk factors for stroke and thromboprophylaxis in atrial fibrillation: what

happens in daily clinical practice? The GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med* 2004;44:3-11.

48. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-2424.

49. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010;123:638-645.e4.

50. Lip GYH, Camm AJ, Hylek EM, Halperin JL, Weitz JI. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: an appeal for consensus on terminology. *Chest*. 2014;145:1177-1178.

51. 35. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl* 2013;13:33-41.

52. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467-1507.

53. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;15:9S-16S.

54. 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*. 2009;361:1139-1151.

55. 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.* 2005;78:412-421.
56. Mueck W, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost.* 2008;100:453-461.
57. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-891.
58. 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.* 2009;37:74-81.
59. Frost C, Wang J, Nepal S, Schuster A, Barrett YC, Mosqueda-Garcia R, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:476-487.
60. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17.
61. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-992.
62. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, 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;383:955-962.

63. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:26-32.
64. 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.* 2011;123:2946-2953.
65. Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1452-1464.
66. 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. *Am Heart J.* 2009;158:629-636.
67. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164:659-663.
68. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138:1093-1100.
69. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation.* 2009;119:1363-1369.
70. Providência R, Marijon E, Boveda S, Barra S, Narayanan K, Le Heuzey JY et al. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of

thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 114:646-653.

71. Zeng WT, Sun XT, Tang K, Mei WY, Liu LJ, Xu Q, et al. Risk of thromboembolic events in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *Stroke*. 2015;46:157-163.

72. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354:2473-2483.

73. Rahn KH, Heidenreich S, Brückner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens*. 1999;17:309-317.

74. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2305-2313.

75. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*. 1985;28:830-838.

76. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.

77. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.

78. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:763-773.

79. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1003-1009.

80. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1003-1009.
81. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2749-2757.
82. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-612.
83. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:486-495.
84. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012;307:1941-1951.
85. National Kidney Disease Education Program. Chronic kidney disease and drug dosing: information for providers (revisado en Abril de 2015).[Citado el 1 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/-/media/Files/Health-Information/Communication-Programs/NKDEP/ckd-drug-dosing-508.pdf?la=en>
86. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50:743-753.
87. 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*. 2014;129:961-970.

88. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32:2387-2394.

89. 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*. 2012;33:2821-2830.

90. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial *Am Heart J*. 2010;160:635-641.

91. Nimmo C, Wright M, Goldsmith D. Management of atrial fibrillation in chronic kidney disease: Double trouble. *Am Heart J*. 2013;166:230-239.

92. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol*. 2013;29:S24-S33.

93. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:321-328.

94. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2597-2604.
95. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2779-2790.
96. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J*. 2009;157:805-810, 810.e1-2.
97. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159:340-347.e1.
98. 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*. 2010;159:331-339.
99. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban 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 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J*. 2010;160:635-641.
100. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, Bennett WM, Decker BS, Eckardt KU, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a

clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011;80:1122-1137.

101. Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, Feldman HI, Lewis JB, Rodby R, et al. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:33-42.

102. Wargo KA, Eiland EH 3rd, Hamm W, English TM, Phillippe HM. Comparison of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for antimicrobial dosage adjustments. *Ann Pharmacother.* 2006;40:1248-1253.

103. Gill J, Malyuk R, Djurdjev O, Levin A. Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group--a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2894-2899.

104. Hermsen ED, Maiefski M, Florescu MC, Qiu F, Rupp ME. Comparison of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for dosing antimicrobials. *Pharmacotherapy.* 2009;29:649-655.

105. Wargo KA, English TM. Evaluation of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation for dosing antimicrobials. *Ann Pharmacother.* 2010;44:439-446.

106. Dowling TC, Wang ES, Ferrucci L, Sorokin JD. Glomerular filtration rate equations overestimate creatinine clearance in older individuals enrolled in the Baltimore Longitudinal Study on Aging: impact on renal drug dosing. *Pharmacotherapy.* 2013;33:912-921.

107. Roldán V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernández S, Gallego P, Valdés M, et al. Renal impairment in a "real-life" cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding). *Am J Cardiol.* 2013;111:1159-1164.

108. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2481-2493.
109. 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*. 2016;134:37-47.
110. 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*. 2016;1:451-460.
111. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2621-2632.
112. Damman K, Jaarsma T, Voors AA, Navis G, Hillege HL, Van Veldhuisen DJ. Both in-and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Eur J Heart Fail*. 2009;11:847-854.
113. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527-1539.
114. Al-Naher A, Wright D, Devonald MAJ, Pirmohamed M. Renal function monitoring in heart failure - what is the optimal frequency? A narrative review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84:5-17.
115. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an

update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2012;33:2719-2747.

## **2. Objetivos**



1. Describir la prevalencia de uso de los diferentes métodos de estimación de la función renal para el ajuste de dosis de NACO en pacientes con FA.

2. Determinar las discrepancias en la función renal estimada y la dosis de NACO recomendada que puedan derivarse del empleo de las ecuaciones C-G, MDRD y CKD-EPI en pacientes con FA e indicación de anticoagulación.

3. Describir las variaciones de la función renal en pacientes con FA tras un ingreso hospitalario por IC descompensada, identificar los predictores de estas variaciones y determinar las consecuencias en la necesidad de ajuste de dosis de los distintos NACO en estos pacientes.

4. Describir las variaciones de la función renal y los ajustes de dosis de NACO en una población de pacientes con FA que inician estos anticoagulantes.

5. Determinar la prevalencia de cumplimiento de las recomendaciones de la EHRA para la monitorización de la función renal durante el tratamiento con NACO e identificar los predictores de este cumplimiento en pacientes con FA que inician estos fármacos.

6. Describir la relación entre el cumplimiento de las recomendaciones de la EHRA para la monitorización de la función renal durante el primer año de tratamiento con NACO, los cambios en su posología y el correcto ajuste de dosis a la función renal de los pacientes.



## **3. Publicaciones**



## **Artículo 1:**

### **Título: Methods of kidney function assessment in non-valvular atrial fibrillation in the era of new oral anticoagulants**

**Publicado en:** European Journal of Internal Medicine

#### **Abstract:**

We have read with great interest the letter by Jolobe OM concerning the importance of kidney function assessment for new oral anticoagulant (NOAC) dosing adjustment. However, we think that there is a lack of consensus on which method should be used for this purpose. Given that the use of different equations frequently result in discordances in estimated glomerular filtration rate (GFR), and consequently in NOAC recommended doses, we consider that the evaluation of methods that are used for renal function assessment before prescribing NOAC in daily practice could be of clinical interest.

**Key words:** Atrial fibrillation; Cross-sectional survey; Kidney function; New anticoagulants.

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2014.02.007>



## Artículo 2:

**Título: Comparación de las ecuaciones de filtrado glomerular estimado para determinar la posología de los nuevos anticoagulantes orales para pacientes con fibrilación auricular**

**Publicado en:** Revista Española de Cardiología

### Resumen:

**Introducción y objetivos:** Los nuevos anticoagulantes orales requieren ajuste de la posología según la función renal. El objetivo de este estudio es determinar la discrepancia existente entre la hipotética posología recomendada de estos fármacos empleando diferentes ecuaciones de filtrado glomerular estimado en pacientes con fibrilación auricular.

**Métodos:** Análisis transversal de 910 pacientes con fibrilación auricular e indicación de anticoagulación oral. Se estimó el filtrado glomerular con las ecuaciones de Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease y Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Para dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, se identificaron discrepancias de la dosis cuando no coincidían con las dosis recomendadas según se usara una u otra ecuación.

**Resultados:** En el conjunto de la población, respecto a la ecuación de Cockcroft-Gault, la discrepancia de la posología de dabigatrán fue del 11,4% con la ecuación

Modification of Diet in Renal Disease y del 10 con la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; las discrepancias de la posología de rivaroxabán fueron del 10% y el 8,5% respectivamente. La menor discrepancia se observó con apixabán: el 1,4% con la primera y el 1,5% con la segunda. En los pacientes con un valor según la ecuación de Cockcroft-Gault  $< 60$  ml/min o en los pacientes ancianos, las discrepancias en las posologías de dabigatrán y rivaroxabán fueron superiores, entre el 13,2 y el 30,4%. La discrepancia en cuanto a la posología de apixabán se mantuvo en un valor  $< 5\%$  en estos pacientes.

**Conclusiones:** La discrepancia en las posologías de los nuevos anticoagulantes orales empleando ecuaciones distintas es frecuente, sobre todo en los pacientes ancianos con deterioro de la función renal. Esta discrepancia fue mayor para las posologías de dabigatrán y rivaroxabán que para la de apixabán. Se necesitan nuevos estudios para esclarecer la importancia clínica de estas discrepancias y determinar la posología óptima de los anticoagulantes según la ecuación que se use para estimar la función renal.

**Palabras clave:** Anticoagulante; Función renal; Posología; Fibrilación auricular.

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.06.027>

### **Artículo 3: Repercusiones en la posología de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K por las variaciones de la función renal de los pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca aguda reciente**

**Publicado en:** Revista Española de Cardiología

#### **Resumen:**

**Introducción y objetivos:** El deterioro de la función renal y las fluctuaciones de esta son frecuentes en los pacientes recientemente hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda que presentan fibrilación auricular. El objetivo de este estudio es evaluar la necesidad hipotética de ajustes de dosis (según las fluctuaciones de la función renal) de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán durante los 6 meses siguientes al alta hospitalaria a los pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca concomitantes.

**Métodos:** Se llevó a cabo un estudio observacional en 162 pacientes con fibrilación auricular no valvular después de una hospitalización por insuficiencia cardiaca aguda descompensada a los que se practicaron determinaciones de creatinina durante el seguimiento. Se determinaron las posologías hipotéticas recomendadas de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán según la función renal al alta. Se identificaron las variaciones aparecidas en la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina y los consiguientes cambios en las dosis recomendadas de estos fármacos durante 6 meses de seguimiento.

**Resultados:** De la población total del estudio, el 44% de los pacientes habría necesitado un ajuste de la posología de dabigatrán durante el seguimiento; el 35%, la de rivaroxabán y el 29%, la de apixabán. Hubo mayor proporción de pacientes con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min o de edad avanzada ( $\geq$  75 años) que habrían necesitado ajuste de la dosis durante el seguimiento.

**Conclusiones:** La necesidad de un ajuste de la posología de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K durante el seguimiento es frecuente en los pacientes con fibrilación auricular después de una insuficiencia cardiaca aguda descompensada, sobre todo los de mayor edad y con deterioro de la función renal. Se necesitan nuevos estudios para esclarecer la importancia clínica de estas necesidades de ajuste de la dosis de los fármacos y la pauta idónea de seguimiento de la función renal de los pacientes con insuficiencia cardiaca y otros subgrupos de pacientes con fibrilación auricular.

**Palabras clave:** Anticoagulantes; Función renal; Posología; Insuficiencia cardiaca; Fibrilación auricular.

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.06.022>

## **Artículo 4: Kidney Function Monitoring and Non-vitamin K Oral Anticoagulant Dosage in Atrial Fibrillation.**

**Publicado en:** European Journal of Clinical Investigation

### **Abstract:**

**Background:** Clinical practice guidelines recommend regular kidney function monitoring in atrial fibrillation patients on non-vitamin K oral anticoagulants (NOAC), however information regarding compliance with these recommendations in daily life conditions is scarce. We sought to determine the compliance with kidney function monitoring recommendations in nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) patients starting NOAC and its implication on the appropriateness of NOAC dosage.

**Material and methods:** Retrospective analysis of a multicentre registry including consecutive NVAF patients who started NOAC (n = 692). Drug dosage changes and serum creatinine determinations were recorded during 1-year follow-up. European Heart Rhythm Association criteria were used to define appropriateness of kidney function monitoring as well as adequate NOAC dosage.

**Results:** During the follow-up ( $334 \pm 89$  days), the compliance with kidney function monitoring recommendations was 61% (n = 425). After multivariate adjustment, age (OR  $\times$ year: 0.92 (CI 95%: 0.89-0.95)  $p < 0.001$ ), Creatinine Clearance (OR  $\times$ mL/min: 1.02 (CI 95%: 1.01-1.03)  $p < 0.001$ ) and adequate NOAC dosage at baseline (OR: 1.54 (CI 95%: 1.06-2.23)  $p = 0.024$ ) were independent predictors of appropriate kidney function monitoring. Compliance with kidney function monitoring recommendations

was independently associated with change to appropriate NOAC dose after 1 year (OR: 2.80 (CI 95%: 1.01-7.80), p=0.049).

**Conclusions:** Non-compliance with kidney function monitoring recommendations is common in NVAF patients starting NOAC, especially in elderly patients with kidney dysfunction. Compliance with kidney function monitoring recommendations was associated with adequate NOAC dosage at 1-year follow-up. Further studies are warranted to evaluate the implication of kidney function monitoring on prognosis.

**Key words:** Anticoagulants; kidney function; dosing; atrial fibrillation.

**URL:** <http://doi.org/10.1111/eci.12907>

## **4. Conclusiones**



Las conclusiones de esta tesis son las siguientes:

1. Existe una gran variabilidad en los métodos empleados para la estimación de la función renal de cara al ajuste de dosis de NACO.

2. El empleo de diferentes ecuaciones para la estimación del AclCr puede conducir a importantes discrepancias en las dosis recomendadas de NACO en pacientes con FA. Estas discrepancias son mayores en pacientes ancianos o con disfunción renal, y más frecuentes para dabigatrán y rivaroxabán que para apixabán.

3. Las variaciones significativas de la función renal son muy frecuentes en pacientes con FA tras un ingreso por IC descompensada. En consecuencia, podría ser necesario ajustar la dosis de NACO en un elevado porcentaje de estos pacientes, especialmente en ancianos o con disfunción renal basal.

4. Las necesidades de ajuste de dosis pueden ser diferentes entre los distintos NACO en función del perfil de los pacientes con FA tras un ingreso por IC descompensada. Siendo mayores con dabigatrán en pacientes ancianos o con disfunción renal moderada o severa y menores con apixabán en pacientes jóvenes o con función renal basal normal.

5. Un importante porcentaje de los pacientes que inician tratamiento con NACO necesitaría ajustes en su posología por las significativas variaciones en la función renal que se producen durante el primer año de tratamiento, pero estos ajustes solo se llevan a cabo en una pequeña proporción de ellos.

6. Las recomendaciones de la EHRA para la monitorización de la función renal se incumplen en un elevado porcentaje de pacientes durante el primer año de tratamiento con NACO, especialmente en pacientes ancianos y con disfunción renal basal.

7. Los cambios en la posología de los NACO se llevan a cabo con más frecuencia en los pacientes que reciben una correcta monitorización de la función renal.

8. Se prescriben dosis de NACO incorrectamente ajustadas a la función renal en un elevado porcentaje de pacientes. En ellos, el cumplimiento de las recomendaciones de la EHRA para la monitorización de la función renal es un predictor independiente para recibir una dosis correcta tras un año de tratamiento.

## **5. Apéndice**



## 5.1. Cartas de aceptación de las publicaciones

### Artículo 1

<b>Date:</b>	Feb 19, 2014
<b>To:</b>	"Sergio Manzano-Fernández" sergiomanzanofernandez@gmail.com
<b>cc:</b>	editor.ejim@gmail.com
<b>From:</b>	"European Journal of Internal Medicine" ejinme@elsevier.com
<b>Subject:</b>	Decision on MS EJIM-D-14-00083R1

---

Ms. Ref. No.: EJIM-D-14-00083R1  
Title: Methods of Kidney Function Assessment in Non Valvular Atrial Fibrillation in the Era of New Oral Anticoagulants.  
European Journal of Internal Medicine

Dear Dr. Manzano-Fernández,  
I am pleased to confirm that your paper "Methods of Kidney Function Assessment in Non Valvular Atrial Fibrillation in the Era of New Oral Anticoagulants" has been accepted for publication in European Journal of Internal Medicine.  
One set of proofs of your article will be sent to you by e-mail as soon as possible.

Once the corrected author proofs have been returned to the Publisher, your article will appear on-line at ScienceDirect™ and on the Journal web page <http://journals.elsevierhealth.com/periodicals/ejinme> and it will be fully citeable through the DOI number.

Please note, at the Editor's discretion, your article may be published as an e-only article, and not has part of the printed issue. This will have no impact on the visibility of your article.

Thank you for submitting your work to this journal.

When your paper is published on ScienceDirect, you want to make sure it gets the attention it deserves. To help you get your message across, Elsevier has developed a new, free service called AudioSlides: brief, webcast-style presentations that are shown (publicly available) next to your published article. This format gives you the opportunity to explain your research in your own words and attract interest. You will receive an invitation email to create an AudioSlides presentation shortly. For more information and examples, please visit <http://www.elsevier.com/audioslides>.

With kind regards,

Prof PM Mannucci  
Editor-in-Chief  
European Journal of Internal Medicine

\*\*\*\*\*Free Table of Contents Alert\*\*\*\*\*  
Sign up on the web site to receive each EJIM issue's table of contents via email as it becomes available.

## Artículo 2

Rev Esp Cardiol [rec@revespcardiol.org](mailto:rec@revespcardiol.org) a través de [eesmail.elsevier.com](mailto:eesmail.elsevier.com)

13/6/14

para mí

Ms. Ref. No.: REC-D-14-00211R1

TITULO: Comparison of Estimated Glomerular Filtration Rate Equations for Dosing New Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation

Estimado Dr. Andreu-Cayuelas:

Tengo el placer de comunicarle que su artículo de ref. REC-D-14-00211R1 ha sido aceptado para publicación en nuestra Revista.

En un futuro nuestra editorial le enviará pruebas de autor que usted deberá corregir y le informará sobre la fecha estimada de publicación. Tras este paso, tenga en cuenta que su artículo no se corregirá exhaustivamente, aunque sí pasará un proceso de corrección estilística.

Le comunicamos que la edición impresa de Rev Esp Cardiol (disponible únicamente en español) se publica en blanco y negro, aunque nuestra edición digital (en español e inglés, [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)) está disponible a todo color. Si prefiere que las figuras en su artículo impreso se publiquen en color habrá de abonar 600EUR en concepto de gastos de producción antes de la recepción de pruebas de autor. Para ello, por favor envíe un correo electrónico a [recsec@elsevier.com](mailto:recsec@elsevier.com) indicando su nombre y apellidos, domicilio fiscal, DNI y el número de referencia de su artículo que figura en la cabecera de este correo. Nuestra editorial se pondrá en contacto con usted lo antes posible con las instrucciones a seguir.

Muchas gracias por enviar su trabajo a Revista Española de Cardiología.

Reciba un cordial saludo,

Magda Heras  
Editora Jefe

## Artículo 3

**Date:** 22/06/2015  
**To:** "Sergio Manzano-Fernández" sergiomanzanofernandez@gmail.com  
**From:** "Rev Esp Cardiol" rec@revespcardiol.org  
**Subject:** Article decision / Decisión artículo

Ref. No.: REC-D-15-00153R1

Título: Impact of Variations of Kidney Function on Non-vitamin K Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Recent Acute Heart Failure

Estimado Dr. Manzano-Fernández:

Tenemos el placer de comunicarle que su artículo de ref. REC-D-15-00153R1 ha sido aceptado para publicación en nuestra Revista.

En un futuro nuestra editorial le enviará pruebas de autor que usted deberá corregir. Tras este paso, tenga en cuenta que su artículo no se corregirá exhaustivamente, aunque sí pasará un proceso de corrección estilística. Tan pronto como su artículo esté publicado ahead of print, recibirá un correo de nuestra editorial notificándosele.

Le comunicamos que la edición impresa de Rev Esp Cardiol (disponible únicamente en español) se publica en blanco y negro, aunque nuestra edición digital (en español e inglés, [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)) está disponible a todo color. Si prefiere que las figuras en su artículo impreso se publiquen en color habrá de abonar 600EUR en concepto de gastos de producción antes de la recepción de pruebas de autor. Para ello, por favor envíe un correo electrónico a [recsec@elsevier.com](mailto:recsec@elsevier.com) indicando su nombre y apellidos, domicilio fiscal, DNI y el número de referencia de su artículo que figura en la cabecera de este correo. Nuestra editorial se pondrá en contacto con usted lo antes posible con las instrucciones a seguir.

Muchas gracias por enviar su trabajo a Revista Española de Cardiología.

Reciba un cordial saludo,

Juan Sanchis  
Editor Jefe

Miguel Ángel Arias  
Editor Asociado

## Artículo 4

### Decision Letter (EJCI-2017-0414.R2)

**From:** ejci.editor@gmail.com

**To:** sergiosmf13@hotmail.com

**CC:**

**Subject:** Manuscript accepted for publication (EJCI-2017-0414.R2)

**Body:** Dear Dr. Manzano-Fernandez

I am pleased to confirm that your paper has been accepted for publication in the European Journal of Clinical Investigation.

Your article cannot be published until the publisher has received the appropriate signed licence agreement. Within the next few days the corresponding author will receive an email from Wiley's Author Services system which will ask them to log in and will present them with the appropriate licence for completion.

It is important that all electronic artwork has been supplied to the editorial office in the correct format and resolution (TIFF, EPS or PDF: 300 dpi for photographic images, 600 dpi for line art). For further assistance please go to <http://www.blackwellpublishing.com/bauthor/illustration.asp>.

Your paper will now be passed to the production department and proofs will follow in due course.

Proofs will be sent via e-mail as an Acrobat PDF (portable document format) file. The e-mail server must be able to accept attachments up to 4 MB in size. Acrobat Reader will be required in order to read this file.

Please inform the Editorial Office of a change in address.

Proofs will be posted if no e-mail address is available, but this will inevitably lead to a delay in publication.

Thank you for supporting the European Journal of Clinical Investigation!

Yours sincerely

John P.A. Ioannidis  
Editor in Chief

**Date Sent:** 03-Feb-2018

## 5.2. Comunicaciones a congresos

Hasta el momento de presentación de esta tesis se habían presentado once comunicaciones en congresos de Cardiología y un capítulo de libro, que anticipaban o ampliaban el contenido de los trabajos incluidos en ella:

- Andreu Cayuelas JM, Marín Ortuño F, López Cuenca AA, García Alberola A, Cambroneró Sánchez F, Caro Martínez C, Valdés Chávarri M, Manzano Fernández S. Métodos de estimación de la función renal empleados para la prescripción de nuevos anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67 Supl 1:363.
- Andreu Cayuelas JM, Roldán Schilling V, Gallego P, Marín Ortuño F, Vicente García V, Valdés Chávarri M, Lip GYH, Manzano Fernández S. Variación en las dosis recomendadas de nuevos anticoagulantes orales según las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular empleadas en pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67 Supl 1:1082.
- Andreu Cayuelas JM, Marín F, Flores-Blanco P, García Alberola A, Cambroneró-Sánchez F, Caro-Martínez C, Lopez-Cuenca AA, Abellan-Huerta J, Valdés M, Manzano-Fernández S. Methods of kidney function assessment in non-valvular atrial fibrillation in the era of new oral anticoagulants. *Eur Heart J.* 2014;35:382.

- Andreu Cayuelas JM, Manzano Fernández S , Sanchez-Martinez Marín F, Orenes-Pinero E, Gallego P, Valdés M , Vicente V, Lip GYH, Roldán V. Comparison of estimated glomerular filtration rate equations for dosing new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2014;35:383.
- Andreu Cayuelas JM, Manzano Fernández S, Sánchez Martínez M, Marín F, Orenes Piñero E, Gallego P, Valdés Chávarri M, Vicente V, Lip GYH, Roldán V. Variaciones en el ajuste de dosis de nuevos anticoagulantes orales relacionadas con el empleo de distintas ecuaciones de estimación del filtrado glomerular. Congreso Sociedad Murciana de Cardiología 2015.
- Andreu Cayuelas JM, Marín F, Flores Blanco PJ, García Alberola A, Cambronero Sánchez F, Caro Martínez C, López Cuenca AA, Abellán Huerta J, Valdés Chávarri M, Manzano Fernández S. Prevalencia de uso de los distintos métodos de estimación de la función renal empleados para la prescripción de nuevos anticoagulantes orales. Congreso Sociedad Murciana de Cardiología 2015.
- Andreu Cayuelas JM, Pastor Perez FJ, Puche CM, Mateo Martínez A, García Alberola A, Flores Blanco PJ, Marín F, Valdés Chávarri M, Roldán V, Manzano Fernández S. Efecto de las variaciones de la función renal en el ajuste de dosis de nuevos anticoagulantes orales tras un ingreso por insuficiencia cardiaca descompensada. Congreso Sociedad Murciana de Cardiología 2015.

- Andreu Cayuelas JM, Pastor-Pérez FJ, Puche CM, Mateo-Martínez A, García Alberola A, Flores-Blanco PJ, Roldán-Schilling V, Manzano Fernández S. Efecto de las variaciones de la función renal en el ajuste de dosis de nuevos anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular tras un ingreso por insuficiencia cardiaca descompensada. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68 Supl 1:573.
- Andreu Cayuelas JM, Pastor-Pérez FJ, Puche CM, Mateo-Martínez A, García Alberola A, Flores-Blanco PJ, Marin F, Valdes M, Roldán V, Manzano-Fernández S. Importance of fluctuations of kidney function on non-vitamin K oral anticoagulant dosing adjustment in patients with atrial fibrillation and recent acute decompensated heart failure. *Eur Heart J*. 2015;36:745.
- Andreu Cayuelas JM, Elvira Ruiz G, Flores BlancoPJ, Bailen Lorenzo JL, Albendín Iglesias H, Romero Puche AJ, Montalbán Larrea S, Garcia Alberola A, Manzano Fernández S, Caro Martínez C. Monitorización de la función renal tras la prescripción de anticoagulantes orales directos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Frecuencia de cumplimiento de las recomendaciones actuales. Congreso Sociedad Murciana de Cardiología 2017.
- Andreu Cayuelas JM, Elvira Ruiz G, Flores Blanco PJ, Bailén Lorenzo JL, Albendín Iglesias H, García Alberola A, Manzano Fernández S, Caro Martínez C. Cumplimiento de las recomendaciones sobre monitorización de la función renal tras la prescripción de anticoagulantes orales no antagonistas de la

vitamina K en pacientes con fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol. 2017;70  
Supl 1:385

- Andreu Cayuelas JM. Fluctuaciones de la función renal tras un episodio de Insuficiencia Cardíaca Aguda: ¿Debemos modificar la dosis de los nuevos anticoagulantes orales? En Ramón Bover Freire, editor. ArtículoTeca de CardioTeca 2016-Recopilación de artículos comentados. 2017. p. 54-56.

## 5.3. Índice de impacto de las publicaciones

### Artículo 1

Clarivate Analytics

## InCites Journal Citation Reports

Home **Journal Profile**

### European Journal of Internal Medicine

ISSN: 0953-6205  
 ELSEVIER SCIENCE BV  
 PO BOX 211, 1000 AE AMSTERDAM, NETHERLANDS  
**NETHERLANDS**

[Go to Journal Table of Contents](#)  
 [Go to Ulrich's](#)

**Titles**  
 ISO: Eur. J. Intern. Med.  
 JCR Abbrev: EUR J INTERN MED

**Categories**  
 MEDICINE, GENERAL & INTERNAL - SCIE

**Languages**  
 ENGLISH

6 Issues/Year;

#### Key Indicators

Year ▼	Total Cites <a href="#">Graph</a>	Journal Impact Factor <a href="#">Graph</a>	Impact Factor Without Journal Self Cites <a href="#">Graph</a>	5 Year Impact Factor <a href="#">Graph</a>	Immediacy Index <a href="#">Graph</a>	Citable Items <a href="#">Graph</a>	Cited Half-Life <a href="#">Graph</a>	Citing Half-Life <a href="#">Graph</a>	Eigenfactor Score <a href="#">Graph</a>	Article Influence Score <a href="#">Graph</a>	% Articles in Citable Items <a href="#">Graph</a>	Normalized Eigenfactor <a href="#">Graph</a>	Average JIF Percentile <a href="#">Graph</a>
2016	3.507	2.960	2.787	2.789	0.940	167	4.6	6.5	0.00...	0.792	81.44	0.97...	80.968
2015	2.872	2.591	2.450	2.522	0.537	134	4.4	6.9	0.00...	0.713	81.34	0.88...	80.323
2014	2.549	2.891	2.713	2.425	0.577	163	3.9	6.5	0.00...	0.700	74.85	0.88...	83.442
2013	2.148	2.300	2.107	2.125	0.647	150	4.1	7.6	0.00...	0.574	72.67	0.70...	76.603
2012	1.818	2.049	1.921	1.947	0.497	161	3.9	6.9	0.00...	0.545	73.29	Not ...	74.516
2011	1.466	2.000	1.846	1.660	0.331	136	3.7	6.5	0.00...	0.511	76.47	Not ...	71.290
2010	1.228	1.657	1.552	Not ...	0.421	107	3.9	6.9	0.00...	Not ...	81.31	Not ...	68.954
2009	923	1.385	1.296	Not ...	0.175	154	3.8	6.9	0.00...	Not ...	73.38	Not ...	55.263
2008	730	1.045	0.987	Not ...	0.140	114	3.9	7.7	0.00...	Not ...	76.32	Not ...	35.047

#### Journal Impact Factor

Cites in 2014 to items published in: 2013 =413    Number of items published in: 2013 =150  
 2012 =486    2012 =161  
 Sum: 899    Sum: 311

Calculation=  $\frac{\text{Cites to recent items}}{\text{Number of recent items}} = \frac{899}{311} = \mathbf{2.891}$

## Artículo 2

InCites Journal Citation Reports


Home > Journal Profile



### REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA

ISSN: 0300-8932  
 EDICIONES DOYMA S A  
 TRAV DE GRACIA 17-21, 08021 BARCELONA, SPAIN  
**SPAIN**

[Go to Journal Table of Contents](#)   [Go to Ulrich's](#)

**Titles**  
 ISO: Rev. Esp. Cardiol.  
 JCR Abbrev: REV ESP CARDIOL

**Categories**  
 CARDIAC & CARDIOVASCULAR  
 SYSTEMS - SCIE

**Languages**  
 SPANISH

12 Issues/Year;

Key Indicators													
Year	Total Cites	Journal Impact Factor	Impact Factor Without Journal Self Cites	5 Year Impact Factor	Immediacy Index	Citable Items	Cited Half-Life	Citing Half-Life	Eigenfactor Score	Article Influence Score	% Articles in Citable Items	Normalized Eigenfactor	Average JIF Percentile
	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>
2016	3,150	4.485	2.785	3.499	1.890	73	5.4	4.2	0.00...	0.774	86.30	0.59...	75.000
2015	2,758	4.596	2.634	3.104	1.214	84	4.9	4.9	0.00...	0.657	96.43	0.55...	82.661
2014	2,376	3.792	1.977	2.636	1.392	79	4.4	4.6	0.00...	0.583	100.00	0.55...	73.577
2013	2,407	3.342	1.893	2.683	1.182	77	4.3	4.6	0.00...	0.525	100.00	0.53...	68.400
2012	2,196	3.204	1.693	2.501	0.782	101	3.9	4.7	0.00...	0.477	97.03	Not ...	68.952
2011	1,932	2.530	1.547	2.131	1.089	124	4.2	5.0	0.00...	0.447	93.55	Not ...	59.402
2010	1,762	2.157	1.533	2.065	1.305	95	4.2	5.6	0.00...	0.413	92.63	Not ...	54.825
2009	1,619	2.746	1.507	2.200	0.675	123	3.8	5.1	0.00...	0.350	85.37	Not ...	64.737
2008	1,705	2.880	1.320	2.305	0.517	116	3.8	4.3	0.00...	0.264	87.93	Not ...	66.456
2007	1,195	2.207	0.909	1.581	0.619	105	3.7	4.8	0.00...	0.231	89.52	Not ...	60.667
2006	1,131	2.176	0.764	Not ...	0.490	104	3.7	5.2	Not ...	Not ...	88.46	Not ...	64.189
2005	993	1.769	0.653	Not ...	0.625	80	3.5	5.2	Not ...	Not ...	92.50	Not ...	57.639
2004	997	1.802	0.578	Not ...	1.023	86	2.9	5.1	Not ...	Not ...	89.53	Not ...	61.268
2003	682	0.959	0.320	Not ...	0.468	94	3.1	6.0	Not ...	Not ...	91.49	Not ...	32.143

### Journal Impact Factor

Cites in 2015 to items published in:

2014 = 370

2013 = 347

Sum: 717

Number of items published in:

2014 = 79

2013 = 77

Sum: 156

Calculation=  $\frac{\text{Cites to recent items}}{\text{Number of recent items}} = \frac{717}{156} = 4.596$

### Artículo 3

InCites Journal Citation Reports


Home > Journal Profile



## REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA

ISSN: 0300-8932

EDICIONES DOYMA S A  
TRAV DE GRACIA 17-21, 08021 BARCELONA, SPAIN  
SPAIN

[Go to Journal Table of Contents](#)   
 [Go to Ulrich's](#)

**Titles**

ISO: Rev. Esp. Cardiol.  
JCR Abbrev: REV ESP CARDIOL

**Categories**

CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS - SCIE

**Languages**

SPANISH

12 Issues/Year;

Key Indicators													
Year	Total Cites	Journal Impact Factor	Impact Factor Without Journal Self Cites	5 Year Impact Factor	Immediacy Index	Citable Items	Cited Half-Life	Citing Half-Life	Eigenfactor Score	Article Influence Score	% Articles in Citable Items	Normalized Eigenfactor	Average JIF Percentile
	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>
2016	3,150	4.485	2.785	3.499	1.890	73	5.4	4.2	0.00...	0.774	86.30	0.59...	75.000
2015	2,758	4.596	2.634	3.104	1.214	84	4.9	4.9	0.00...	0.657	96.43	0.55...	82.661
2014	2,376	3.792	1.977	2.636	1.392	79	4.4	4.6	0.00...	0.583	100.00	0.55...	73.577
2013	2,407	3.342	1.893	2.683	1.182	77	4.3	4.6	0.00...	0.525	100.00	0.53...	68.400
2012	2,196	3.204	1.693	2.501	0.782	101	3.9	4.7	0.00...	0.477	97.03	Not ...	68.952
2011	1,932	2.530	1.547	2.131	1.089	124	4.2	5.0	0.00...	0.447	93.55	Not ...	59.402
2010	1,762	2.157	1.533	2.065	1.305	95	4.2	5.6	0.00...	0.413	92.63	Not ...	54.825
2009	1,619	2.746	1.507	2.200	0.675	123	3.8	5.1	0.00...	0.350	85.37	Not ...	64.737
2008	1,705	2.880	1.320	2.305	0.517	116	3.8	4.3	0.00...	0.264	87.93	Not ...	66.456
2007	1,195	2.207	0.909	1.581	0.619	105	3.7	4.8	0.00...	0.231	89.52	Not ...	60.667
2006	1,131	2.176	0.764	Not ...	0.490	104	3.7	5.2	Not ...	Not ...	88.46	Not ...	64.189
2005	993	1.769	0.653	Not ...	0.625	80	3.5	5.2	Not ...	Not ...	92.50	Not ...	57.639
2004	997	1.802	0.578	Not ...	1.023	86	2.9	5.1	Not ...	Not ...	89.53	Not ...	61.268
2003	682	0.959	0.320	Not ...	0.468	94	3.1	6.0	Not ...	Not ...	91.49	Not ...	32.143

### Journal Impact Factor

Cites in 2016 to items published in:

2015 =371

2014 =360

Sum: 731

Number of items published in:

2015 =84

2014 =79

Sum: 163

Calculation=  $\frac{\text{Cites to recent items}}{\text{Number of recent items}} = \frac{731}{163} = 4.485$

## Artículo 4

InCites Journal Citation Reports


Home **Journal Profile**




### EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION

ISSN: 0014-2972

WILEY-BLACKWELL  
111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ,  
**GERMANY (FED REP GER)**

[Go to Journal Table of Contents](#)    [Go to Ulrich's](#)

**Titles**

ISO: Eur. J. Clin. Invest.  
JCR Abbrev: EUR J CLIN INVEST

**Categories**

MEDICINE, GENERAL & INTERNAL - SCIE;  
MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL - SCIE;

**Languages**

ENGLISH

12 Issues/Year;

Key Indicators													
Year	Total Cites	Journal Impact Factor	Impact Factor Without Self Cites	5 Year Impact Factor	Immediacy Index	Citable Items	Cited Half-Life	Citing Half-Life	Eigenfactor Score	Article Influence Score	% Articles in Citable Items	Normalized Eigenfactor	Average JIF Percentile
	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>	<a href="#">Graph</a>
2016	5,852	2.714	2.496	2.619	0.708	106	8.7	7.4	0.00...	0.755	86.79	0.93...	67.123
2015	5,717	2.687	2.555	2.741	0.544	149	8.6	6.7	0.00...	0.859	67.79	1.08...	70.363
2014	5,526	2.734	2.590	2.741	0.580	131	8.3	6.5	0.00...	0.828	87.02	1.09...	69.487
2013	5,540	2.834	2.712	2.915	0.500	150	8.2	6.9	0.01...	0.882	77.33	1.16...	73.966
2012	5,490	3.365	3.054	3.047	0.696	158	8.0	6.7	0.01...	0.889	83.54	Not ...	76.923
2011	5,185	3.018	2.676	2.797	0.531	162	8.3	6.7	0.01...	0.875	87.65	Not ...	77.092
2010	4,961	2.736	2.532	2.720	0.709	134	7.9	6.3	0.01...	0.807	76.87	Not ...	74.450
2009	4,971	2.643	2.540	2.759	0.326	138	7.8	6.6	0.01...	0.812	88.41	Not ...	73.692
2008	4,800	2.784	2.678	2.961	0.472	127	7.2	6.5	0.01...	0.887	88.98	Not ...	72.317
2007	4,661	2.701	2.598	2.889	0.530	117	7.0	6.1	0.01...	0.912	88.89	Not ...	73.509
2006	4,528	2.847	2.716	Not ...	0.304	138	6.8	6.3	Not ...	Not ...	90.58	Not ...	76.875
2005	4,199	2.684	2.612	Not ...	0.484	126	6.7	6.4	Not ...	Not ...	89.68	Not ...	75.784

### Journal Impact Factor

Cites in 2016 to items published in: 2015 =382    Number of items published in: 2015 =149  
 2014 =378    2014 =131  
 Sum: 760    Sum: 280

Calculation=  $\frac{\text{Cites to recent items}}{\text{Number of recent items}} = \frac{760}{280} = 2.714$

2.734	2.590	2.741	0.580	131	8.3	6.5	0.00	0.828	87.02
2.834	2.712	2.915	0.500	150	8.2	6.9	0.01	0.882	77.33
3.365	3.054	3.047	0.696	158	8.0	6.7	0.01	0.889	83.54
3.018	2.676	2.797	0.531	162	8.3	6.7	0.01	0.875	87.65

El factor de impacto de 2018 aún no estaba disponible en el momento del depósito de esta tesis.