



UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Medicina 3139

ANÁLISIS DEL AJUSTE POSOLÓGICO DE LOS
ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA SEGÚN LAS
DISTINAS FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN DE LA TASA DE
FILTRACIÓN GLOMERULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA Y FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

Autora: M^a Ángeles Viñas Gimeno

Directores: José Luis Górriz Teruel, Javier de la Rubia Comos

Tutor: José Luis Górriz Teruel

Febrero de 2024



UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Medicina 3139

ANÁLISIS DEL AJUSTE POSOLÓGICO DE LOS
ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA SEGÚN LAS
DISTINAS FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN DE LA TASA DE
FILTRACIÓN GLOMERULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA Y FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

Autora: M^a Ángeles Viñas Gimeno

Directores: José Luis Górriz Teruel, Javier de la Rubia Comos

Tutor: José Luis Górriz Teruel

Febrero de 2024

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: GORRIZ TERUEL, JOSE LUIS N.I.F. 19093356K, Departamento/Instituto: NEFROLOGIA
Centro: HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

2.- Apellidos y nombre: DE LA RUBIA COMOS, JAVIER N.I.F., 29461749P Departamento/Instituto: HEMATOLOGÍA
Centro: HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE DE VALENCIA

3.- Apellidos y nombre: N.I.F. , Departamento/Instituto: Centro:

Tutor o tutora (si procede)

Apellidos y nombre: GORRIZ TERUEL, JOSÉ LUIS .N.I.F. 19093356K, Departamento/Instituto: NEFROLOGÍA Centro:
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA.

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: "Análisis del ajuste posológico de los anticoagulantes de acción directa según las distintas fórmulas de estimación de la tasa de filtración glomerular en pacientes con enfermedad renal crónica y fibrilación auricular no valvular"

de D/Dña. MARIA ANGELES VIÑAS GIMENO,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València,
emiten informe FAVORABLE para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 11 DE ENERO DE 2024

JOSE
LUIS|
GORRIZ|
TERUEL

Firmado digitalmente por JOSE LUIS| GORRIZ|TERUEL
Fecha: 2024.01.15 17:31:35 +01'00'

FRANCISCO
JAVIER|DE
LA RUBIA|
COMOS

Firmado digitalmente por FRANCISCO JAVIER|DE LA RUBIA|COMOS
Fecha: 2024.01.11 18:20:35 +01'00'

Fdo.: JOSE LUIS GORRIZ TERUEL Fdo.: JAVIER DE LA RUBIA COMOS

Director/a y tutor

Director/a

Director/a

ESCUELA DOCTORAL

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia, Av. Blasco Ibañez nº 15, 46010-Valencia, Tel. 963864100 - Fax: 963864173
email: doctorado.medicina@uv.es
Web: www.uv.es/doctoratmedicina

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, José Luis Górriz y Javier de la Rubia, por su confianza en mí, por sus ánimos y por todos aquellos conocimientos que me han transmitido. No ha sido un camino fácil, pero lo repetiría una y mil veces a vuestro lado. Me siento muy afortunada de poder haber trabajado con vosotros, ha sido un honor y un placer. Siempre gracias.

A los pacientes que han participado en esta tesis, porque ellos son la razón por la cual los médicos nos dedicamos en cuerpo y alma a este noble arte.

A Carlos Peña, por su altruismo y su magnífico análisis estadístico.

A Edel Martí, por su grandísima ayuda e interés. Gracias siempre Edel.

A Javier Millán, Jefe de mi Servicio, gran urgenciólogo y persona de la cual tengo el honor de aprender día a día. Gracias Javier por tu apoyo constante, por tu confianza depositada en mí y por ser mi maestro en nuestra especialidad y en concreto, en la ecografía clínica de Urgencias.

A Sergio Navarro, Jefe de Sección de mi Servicio, por su comprensión, su buen hacer y sus palabras siempre alentadoras y esperanzadoras. Un gran urgenciólogo del cual seguir aprendiendo.

A mis padres, José Luis y M^a Ángeles, por su amor incondicional y por transmitirme tantos y tantos valores importantes como el esfuerzo, el trabajo y la humildad. Soy lo que soy gracias a vosotros.

A Maite, por su amor, su paciencia y su ánimo sin fin. Sin ti, esta tesis no hubiera sido posible.

A Lupe y Ana, por ser mi refugio en mis momentos más difíciles. Maestras y amigas urgenciólogas incondicionales de las que aprendo todos los días y sin las cuales, el día a día no sería lo mismo.

A Rosa y Patricia, por ser mis “hermanas” y mis confidentes, las amigas que nunca fallan.

A las Tersas, porque vuestra amistad forma parte de mi vida.

A los GRODS, la familia que elegimos. Y nos elegimos en la Facultad. Ese lugar fue testigo de nuestra amistad sincera y sana que a día de hoy mantenemos como el primer día a pesar de la distancia. Sois los mejores, os quiero.

A todos aquellos que me enseñaron la especialidad de Urgencias, GRACIAS.

Y de forma muy muy especial, a mis yayos. Mi Paquita y mi Pepe. Hoy miro al cielo y aunque os eche mucho de menos, sonrío y os digo: esta tesis va por vosotros. Fuisteis, sois y seréis, junto a los papás, mis referentes. Valores como los vuestros, ningunos. Siempre en mi corazón y en mis mejores recuerdos.

ÍNDICE

	Página
1- <u>INTRODUCCIÓN</u>	1
1.1 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	
1.1.1 Definición. Epidemiología. Diagnóstico.....	1
1.1.2 Evaluación de la función renal y clasificación de la enfermedad renal crónica.....	4
1.1.2.1 Tasa de Filtrado Glomerular (TFG).....	4
1.1.2.2 Aclaramiento de creatinina (ClCr).....	7
1.1.2.3 Clasificación de la ERC.....	9
1.1.2.4 Fórmulas o ecuaciones para la valoración de la función renal.....	12
1.1.2.5 Últimas recomendaciones de las guías KDIGO 2022.....	18
1.2 FIBRILACIÓN AURICULAR	
1.2.1 Epidemiología	20
1.2.2 Anticoagulación en la FA.....	22
1.2.3 Fibrilación auricular y enfermedad renal crónica.....	26
1.3 ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR.	
1.3.1 Mecanismo de acción. Anticoagulantes orales de acción directa y enfermedad renal crónica.....	28
1.3.2 Estudios pivotaes y posología.....	35
1.3.3 Niveles plasmáticos de los anticoagulantes orales de acción directa.....	39
1.4 HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	42
1.5 OBJETIVOS.....	44
2- <u>METODOLOGÍA</u>	45

3- <u>RESULTADOS</u>	51
3.1 Características generales de los pacientes.....	51
3.2 Concordancia entre dosificación prescrita de ACOD en la práctica clínica diaria y la pauta de dosificación descrita en la ficha técnica.....	55
3.3 Concordancia de CG frente a otras ecuaciones de estimación de FG.....	56
3.3.1 Concordancia de las ecuaciones poco utilizadas como FAScr, FAScc, FAScrcc, ecuación de Rule MC, EKFCcr , EKFCcc respecto a CG.....	58
3.3.2 Resumen de los resultados obtenidos para el estudio de concordancia entre las fórmulas estudiadas correspondiente a los objetivos secundarios.....	62
3.4 Niveles de anti Xa calibrados (apixabán, rivaroxabán, exoxabán) y antitrombina (dabigatrán) en los pacientes del estudio y su correlación con la función renal.....	65
4- <u>DISCUSIÓN</u>	71
5- <u>CONCLUSIONES</u>	76
6- <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	78

ACRÓNIMOS

- ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa
- CAC: Coeficiente Albúmina Creatinina
- CG Cockcroft-Gault
- CGA: Causa Grado Albuminuria
- ClCr: Aclaramiento de Creatinina
- CKD-EPI :Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- CKD-EPIcr: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinina
- CKDP-EPIcr-cistatina: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinina-Cistatina
- DE: Derivación Estándar
- DM: Diabetes Mellitus
- DTI: Direct Thrombin Inhibitor Assay
- EHRA: European Heart Rhythm Association
- EKFC: European Kidney Function Consortium
- EKFCcc: European Kidney Function Consortium Cystatina C
- EKFCcr: European Kidney Function Consortium Creatine
- EMA (Agencia Europea del Medicamento)
- ERC: Enfermedad Renal Crónica
- FA: Fibrilación auricular
- FANV: Fibrilación Auricular No Valvular
- FAS: Full Age Spectrum
- FAScc: Full Age Spectrum Cystatin C
- FAScr: Full Age Spectrum Creatine
- FAScrcc: Full Age Spectrum Creatine y Cystatin C
- FG: Filtrado Glomerular
- GFRcr-cys: Glomerular Filtration Rate Creatine-Cystatin
- GFRcys: Glomerular Filtration Rate Cystatin
- GGT: Gamma-glutamyl transferasa
- GOT: Transaminasa glutámico oxalacética
- GPT: Glutámico pirúvico transferasa
- IMC: Índice de Masa Corporal

- IST: Índice Saturación Transferrina
- MDRD: Modification of Diet in Renal Disease
- RST: Receptor Soluble de la Transferrina
- SAOS (Síndrome Apnea Obstructiva del Sueño)
- TFG: Tasa de Filtrado Glomerular
- TFGe: Tasa de Filtrado Glomerular Estimada
- TFGm: Tasa de Filtrado Glomerular Estimada
- TTPA: Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada
- TRT: Tiempo en Rango Terapéutico
- VCM: Volumen Corpuscular Medio

TABLAS

Página

-Tabla 1: Criterios diagnósticos de enfermedad renal crónica.	1
-Tabla 2: Condiciones clínicas que modifican los niveles de los marcadores de filtración mostrados afectando en la tasa de filtración glomerular estimada.	5
-Tabla 3: Diferencias entre filtrado glomerular y aclaramiento de creatinina.	8
-Tabla 4: Estadiaje y pronóstico de la ERC por filtrado glomerular y albuminuria.	10
-Tabla 5: Limitaciones en el uso de ecuaciones de estimación de filtrado glomerular basadas en la concentración sérica de creatinina.	11
-Tabla 6: Valor promedio de la creatinina sérica según edad y altura, que se utiliza para la ecuación FAS.	14
-Tabla 7: Ecuación EKFC.	16
-Tabla 8: Diferencias del filtrado glomerular estimado entre la utilización de la fórmula CG frente a la CKD-EPI según la creatinina sérica del paciente.	17
-Tabla 9: Escala HAS-BLED.	23
-Tabla 10: Factores de riesgo hemorrágico.	24
-Tabla 11: Ajuste posológico de los distintos ACOD en la ERC.	31
-Tabla 12 y 13: Disminución de tasa de accidente cerebrovascular, evento hemorrágico y eventos renales en pacientes anticoagulados con ACOD frente antagonistas de la vitamina K.	33
-Tabla 14. Ajuste de la dosis de los ACOD y propiedades farmacocinéticas.	34

-Tabla 15: Características los pacientes incluidos en los ensayos pivotales.	37
-Tabla 16: Niveles pico y valle de los ACOD.	40
-Tabla 17: Tabla descriptiva con medias, medianas, desviación estándar y rango intercuartil de las variables cuantitativas, así como el porcentaje de las variables cualitativas de todas las variables estudiadas.	52
- Tabla 18: Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por CKD-EPI(ml/min/1,73m ²)y CG por tramos (ml/min).	55
- Tabla 19: Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por MDRD-IV(ml/min/1,73m ²) y CG por tramos (ml/min).	56
- Tabla 20: Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por CKD-EPI cistatina (ml/min/1,73m ²)y CG por tramos (ml/min).	57
- Tabla 21: Tabla cruzada: Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por CKD-EPI creatinina-cistatina (ml/min/1,73m ²) y CG por tramos (ml/min).	57
- Tabla 22: Tabla cruzada: Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por Rule MC(ml/min/1,73m ²) y CG por tramos (ml/min).	58
- Tabla 23: Tabla cruzada: Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por FAScr (ml/min/1,73m ²) y CG por tramos (ml/min).	59
- Tabla 24: Tabla cruzada: Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por FAScc (ml/min/1,73m ²) y CG por tramos (ml/min).	59
- Tabla 25: Tabla cruzada: Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por FAScrcc (ml/min/1,73m ²) y CG por tramos (ml/min).	60

- Tabla 26: Tabla cruzada: Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por EKFCcr (ml/min/1,73m²) y CG por tramos (ml/min). 60

- Tabla 27: Tabla cruzada: Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por EKFCcc (ml/min/1,73m²) y CG por tramos (ml/min). 61

- Tabla 28: Coeficientes kappa entre las distintas fórmulas de estimación de la función renal comparadas con Cockcroft-Gault. 64

- Tabla 29: Niveles correctos de fármaco relacionados con el Cl. Cr por tramos calculado por CG. 65

- Tabla 30. Niveles correctos de fármaco relacionados con la TFG por tramos calculado por MDRD. 66

- Tabla 31. Niveles correctos de fármaco relacionados con la TFG por tramos calculado por CKD-EPI. 66

- Tabla 32: Niveles correctos de fármaco relacionados con la TFG por tramos calculado por CKD-EPI Cistatina. 66

- Tabla 33: Niveles correctos de fármaco relacionados con TFG por tramos calculado por Creatinina-Cistatina. 67

- Tabla 34: Número de pacientes con pauta de apixabán infradosificada, dosis correcta o supradosificados según las distintas fórmulas de estimación de filtrado glomerular. 68

- Tabla 35: Número de pacientes con pauta de rivaroxabán infradosificada, dosis correcta o supradosificados según las distintas fórmulas de estimación de filtrado glomerular. 68

- Tabla 36: Número de pacientes con pauta de dabigatrán infradosificada, dosis correcta o supradosificados según las distintas fórmulas de estimación de filtrado glomerular. 69

- Tabla 37. Número de pacientes con pauta de edoxabán infradosificada, dosis correcta o supradosificados según las distintas fórmulas de estimación de filtrado glomerular. 69

FIGURAS

Página

- Figura 1: Crecimiento previsto de las ocho principales causas de muerte de 2016 a 2100.	2
- Figura 2: Ecuación FAS. El valor de Q es valor medio o mediano de la creatinina sérica para poblaciones sanas específicas por edad y sexo en la tabla que se muestra a continuación. SCr es el valor de la creatinina sérica.	13
- Figura 3: Ecuaciones FAScc y FAScrcc.	15
- Figura 4: Ecuación Rule o Cuadrática de Mayo.	16
- Figura 5: Epidemiología de la FA.	20
- Figura 6: Principales factores de riesgo predisponentes de la fibrilación auricular.	21
- Figura 7: Escala CHA ₂ DS ₂ -VASC.	22
- Figura 8: Mecanismo acción de los ACOD.	29
- Figura 9: EHRA practical Guide 2021.Posología ajustada a función renal.	38
- Figura 10: Tablas cruzadas con el número de pacientes que presentan concordancia entre CG y MDRD-IV,CKD-EPI, CKD-EPI cistatina, CKD-EPI creatinina-cistatina, FAScr, FAScc, FAScrcc, EKFCcr, EKFCcc en cada uno de los tramos de FG calculado por estas fórmulas.	63

1-INTRODUCCION

1.1 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

1.1.1 Definición. Epidemiología. Diagnóstico

La organización internacional *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) define la Enfermedad renal crónica (ERC) por la presencia de alteraciones de la estructura o función renal durante un periodo superior a tres meses¹, con consecuencias para la salud, independientemente de la causa, puestas de manifiesto mediante distintos criterios²:

-El descenso del filtrado glomerular (FG) $<60\text{ml/min/1,73 m}^2$ ya sea medido con marcadores exógenos o estimado mediante ecuaciones a partir de marcadores endógenos.

-La presencia de lesión o daño renal referente a la existencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón detectadas mediante biopsia renal o indirectamente por la presencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones en pruebas de imagen, alteraciones hidroelectrolíticas o de otro tipo de origen tubular o historia de trasplante renal.

Descenso del FG	FG $< 60\text{ ml/min/1,73 m}^2$
Marcadores de lesión o daño renal	Albuminuria (CAC $>30\text{ mg/g}$; EAU: $>30\text{ mg/ 24h}$) Proteinuria (CPC $> 150\text{ mg/g}$; EPU $> 150\text{ mg/24h}$) Alteraciones histológicas en la biopsia renal Alteraciones en el sedimento urinario Alteraciones estructurales detectadas por técnicas de imagen Trastornos hidroelectrolíticos o de otro tipo de origen tubular Historia de trasplante renal

Tabla 1: FG: filtrado glomerular; CAC: cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina al azar; EAU: excreción de albúmina en orina de 24 h; CPA: cociente proteína/creatinina en una muestra de orina al azar; EPU: excreción de proteína en orina de 24 h. Tomado de Nefrología 2022;42(3):233-264

La ERC es un importante problema de salud pública a nivel mundial por lo que su detección precoz es fundamental para evitar la progresión a estadios más avanzados y a otro tipo de patologías. Esto lo demuestran la multitud de estudios realizados dirigidos a mostrar la dimensión del problema de salud que constituye esta patología por lo que a continuación, se describen los estudios más significativos a este respecto.

El Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular (ENRICA)³ realizado en España en 11.505 pacientes a los que se les recogieron análisis de sangre y de orina y la respuesta de cuestionarios estandarizados, muestra una prevalencia de enfermedad renal crónica del 15,1% para la población general, similar al 14,4% atendida en atención primaria en el estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y reNal)⁴. Ambos estudios muestran un aumento de prevalencia con la edad y la enfermedad cardiovascular por lo que todos estos datos apoyan la evidencia del importante problema de salud que supone la ERC.

En este mismo sentido, según las estimaciones de 2016 del Global Burden of Disease (GBD) Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) de la Universidad de Washington, que mide la salud de las poblaciones de todo el mundo, la ERC fue la octava causa de muerte en España⁵ y, entre las 10 primeras causas de muerte, la ERC fue la que más creció desde 2006. A dicho ritmo de crecimiento, la ERC se convertirá en la segunda causa de muerte en España hacia el año 2100.

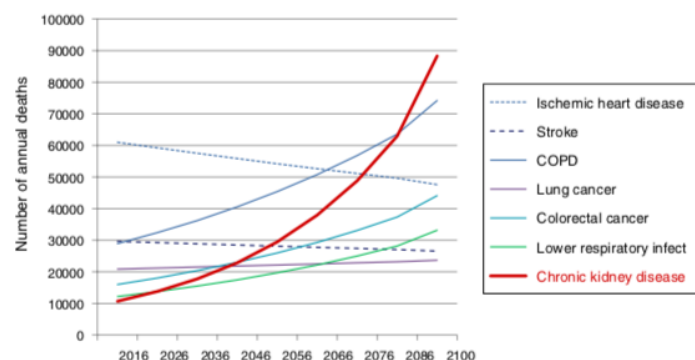


Figura 1. Crecimiento previsto de las ocho principales causas de muerte de 2016 a 2100. Ortiz A. et al. Nefrologia (Engl Ed). 2019 Jan-Feb;39(1):29-34.

En el estudio caReMe CKD (CARDioRenal y MEtabolic) se estimó la prevalencia de la ERC, los resultados adversos y los costes del tratamiento de los pacientes con ERC en 11 países. Entre sus resultados destacan que uno de cada diez adultos en Europa, Israel o Canadá tiene ERC y, de ellos, dos de cada tres no tenían diagnóstico y no recibían ningún tratamiento específico. Asimismo, el número de eventos cardiorrenales en pacientes con ERC fueron considerables (de hecho, fueron la primera causa de muerte de estos pacientes) y las tasas de hospitalización fueron más elevadas para los pacientes con ERC que para el resto de la población. El 6,5% fueron hospitalizados por ERC o insuficiencia cardiaca y la mortalidad anual fue de un 6,2%⁶.

Tal y como muestra otro estudio, tras analizar dos series de cohortes basados en la población, entre el proyecto de mediciones de creatinina de Estocolmo (SCREAM, Suecia, 2006-2018) y el banco de datos de enlace de información anonimizada segura (SAIL, Gales, 2006-2021)⁷ se demostró que una tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada baja se acompaña de una mayor edad y prevalencia de enfermedades crónicas y un mayor número de eventos cardiovasculares. Además, el dolor crónico o la depresión también formaban parte de este grupo de trastornos concomitantes que, además, son menos susceptibles de tratamiento en los pacientes con ERC. En definitiva, todo lo anterior confirma que la ERC no es un simple diagnóstico, sino que conlleva múltiples alteraciones asociadas que inciden en la supervivencia de los pacientes.⁷

Por todo lo descrito anteriormente, es evidente que los primeros niveles asistenciales como son los Servicios de Atención Primaria o los Servicios de Urgencias son un pilar fundamental no solo en la detección de la ERC sino en el manejo de los factores de progresión, sobre todo los relacionados con las enfermedades cardiovasculares que constituyen la primera causa de mortalidad en estos pacientes y un elevado coste en el sistema sanitario.

1.1.2 Evaluación de la función renal y clasificación de la enfermedad renal crónica.

1.1.2.1 Tasa de Filtrado Glomerular (TFG)

La evaluación de la función renal es fundamental en la práctica clínica diaria. La **TFG** es aceptada como el mejor índice de la función renal por lo que se necesitan valores precisos de ésta para una correcta evaluación. Existen dos conceptos, la tasa de filtrado glomerular estimada ($eTFR$) y la tasa de filtrado glomerular medido ($mTFR$). Esta última se obtiene utilizando unos marcadores de filtración exógenos y se considera el estándar oro para la evaluación precisa de la función renal; en concreto el aclaramiento de inulina, un polímero de fructosa que hasta el momento es el único marcador de filtración ideal conocido. No obstante, obtener una cifra mediante este método es complejo, por lo que en la práctica clínica habitual se utiliza la función renal estimada (existen múltiples ecuaciones) a partir de marcadores de filtración endógenos como es principalmente la creatinina⁸.

Así pues, se utiliza la estimación del FG de forma indirecta mediante fórmulas derivadas de la creatinina (MDRD o CKD-EPI). Sus resultados ya salen corregidos por superficie corporal y, por ello, se deben expresar en $ml/min/1,73 m^2$.

La creatinina es una sustancia nitrogenada no proteica del fosfato de creatina derivada del músculo esquelético y de la ingesta dietética de carne. Los niveles que se liberan al torrente sanguíneo no son constantes y pueden verse afectados por otros factores. Por una parte, pueden existir niveles bajos de creatinina en situaciones de fragilidad, sarcopenia, amputación de extremidades, baja masa muscular, insuficiencia cardíaca avanzada, dieta vegetariana o insuficiencia hepática. Por otro lado, sus niveles pueden aumentar con la ingestión de carne, fármacos que inhiben la secreción de creatinina en túbulo proximal (trimetoprim, dronedarona, cimetidina, inhibidores de la tirosin quinasa) disminuyendo erróneamente así la tasa de FG sin ser por una disminución de función renal.

En los últimos años, la cistatina C se ha introducido como nuevo marcador endógeno. Se trata de una proteína de bajo peso molecular producida por las células nucleadas y menos influenciada que la creatinina por edad, género, masa muscular y dieta. Este marcador se filtra en los glomérulos y no se secreta en los túbulos renales ni se reabsorbe en el torrente sanguíneo. No obstante, también puede verse elevado sus niveles por la

obesidad, hipotiroidismo, tabaquismo y uso de corticoesteroides haciendo que la tasa de filtración estimada sea menor que la real.⁹

Las guías KDIGO de 2012 recomendaron el uso fórmulas de filtración glomerular estimada utilizando la cistatina C en situaciones donde se precisa obtener una estimación más precisa de FG y donde la TFG a través de creatinina puede no ser fiable por factores que intercedan en la producción de ésta¹⁰.

<u>Factor</u>	<u>Creatinina</u>	<u>Cistatina C</u>
Composición corporal	Extremos masa muscular (amputación, atrofia, culturistas)	Obesidad
Estado de salud	Enfermedades crónicas, fragilidad	Inflamación, afectación tiroides, tabaquismo
Dieta	Suplementos ricos en proteínas, creatina o dieta vegetariana	Desconocido
Fármacos	Cimetidina, trimetopim, fenofibrato, dolutegravis, inhibidores de la tirosina quinasa	Glucocorticoides
Otros	Tasa de filtración glomerular baja	-
Aumento de la eliminación extrarenal	Antibióticos, bajo filtrado glomerular estimado	
Estado no estacionario	Lesión renal aguda, diálisis, estado edematoso	Lesión renal aguda, diálisis, estado edematoso

Tabla 2. Condiciones clínicas que modifican los niveles de los marcadores de filtración mostrados afectando en la tasa de filtración glomerular estimada. Adaptado de: Lesley A. Inker and Silvia Titan. Measurement and estimation of GFR for use in clinical practice: core curriculum 2021. Am J Kidney Dis. 78 (5):736-749. September 2021

Cabe en este momento aclarar un concepto importante y es que el aclaramiento de creatinina y el FG son dos formas de medir la función renal, pero no son lo mismo.

La formación de orina comienza con la filtración glomerular, que es la salida de líquido desde los capilares glomerulares a la cápsula de Bowman, que no contiene células y presenta un contenido similar al del plasma (glucosa, aminoácidos...). En el glomérulo renal se filtran 125 ml de líquido por minuto (180 l/día). Esto es lo que se denomina FG (suma de la filtración de cada una de las nefronas funcionales).

La TFG es igual a la suma de las tasas de filtración en todas las nefronas funcionales. Por tanto, este parámetro da una medida aproximada del número de nefronas en

funcionamiento. Las unidades de filtración del riñón, los glomérulos, filtran aproximadamente 180 litros por día (125 ml/min) de plasma. El valor normal de la TFG depende de la edad, el sexo y el tamaño corporal, y es de aproximadamente 130 y 120 ml/min/1,73 m² para hombres y mujeres, respectivamente, con una variación considerable incluso entre individuos normales.

1.1.2.2 Aclaramiento de creatinina (ClCr)

El **aclaramiento de creatinina** es una forma diferente de medir la función renal. El aclaramiento de una sustancia es la cantidad de dicha sustancia extraída del plasma en un tiempo determinado. Así pues, el aclaramiento de creatinina es la cantidad de creatinina depurada del plasma en 24 horas, en este caso. Cuando la función renal se determine utilizando orina de 24 horas, se medirá mediante el aclaramiento de creatinina porque utiliza para su cálculo la creatinina en orina y la creatinina en plasma (concepto de aclaramiento).

La valoración de la función renal se puede realizar mediante el cálculo del FG o mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina, y ambos se pueden realizar mediante cálculo directo o estimación indirecta. El cálculo directo del FG se realiza mediante isótopos radiactivos o radiofármacos, pero la utilización de éstos es inviable en la práctica clínica. El cálculo directo del aclaramiento de creatinina se realiza utilizando la orina de 24 horas, por lo que implica cierta complejidad, sobre todo en pacientes con movilidad reducida o sin control de esfínteres. Además, está sujeta a mucha variabilidad y a errores incluso en pacientes entrenados. Además, el hecho de que haya cierto grado de secreción tubular de creatinina, hace que en la orina de 24 horas aparezca más creatinina de la que realmente debiera haber y nos proporciona aclaramientos falsamente elevados, especialmente en pacientes con función renal deteriorada.

Los resultados del aclaramiento de creatinina no están corregidos según la superficie corporal, y por ello se expresan en ml/min. En la Tabla 3 se muestra las diferencias entre el cálculo directo e indirecto de la medición de la función renal.

	Cálculo directo	Cálculo indirecto (estimado)
Filtrado glomerular	Isótopos: ^{125}I -Iotalamato, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA Radiocontraste: Iohexol Filtrado glomerular (FG) ml/min/1,73 m ²	Fórmulas: MDRD o CKD-EPI (FG estimado) ml/min/1,73 m ²
Aclaramiento de creatinina	Cálculo con orina de 24 horas Aclaramiento de creatinina ml/min	Fórmula de Cockcroft-Gault (Acl. creat. estimado) ml/min

Tabla 3. Diferencias entre filtrado glomerular y aclaramiento de creatinina. Tomada de Górriz Teruel JL, Beltrán Catalán S. Assessment of renal function, iatrogenic hyperkalemia and acute renal dysfunction in cardiology. Contrast-induced nephropathy]. Rev Esp Cardiol. 2011 Dec;64(12):1182-92

1.1.2.3 Clasificación de la ERC

Respecto a la clasificación de la ERC, la definición de la misma ha permanecido constante desde su definición en 2002, no obstante, ha habido cambios en el estadiaje, todos ellos mantenidos desde el Documento de Consenso de 2014.

Con el fin de poder conocer el grado de afectación de la ERC tanto en pacientes con o sin DM, se ha realizado un estadiaje o clasificación de la ERC. El estadiaje de la ERC se basa en 6 categorías de riesgo en función del FG (G1-G5) y 3 categorías de riesgo según el cociente albúmina/creatinina (CAC) en orina (A1-A3) ha permanecido sin cambios en los últimos años (Tabla 4).

La disminución del FG al igual que el aumento del CAC en orina se asocian a un aumento de eventos adversos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal. La coexistencia de una disminución del FGe y un CAC en orina aumentado multiplica el riesgo. Por otra parte, se debe recordar que cuando un paciente inicia diálisis se estratifica en la categoría G5D y, si es trasplantado, en estadios G1T a G5T según su FG. Además, tal y como se ha comentado en el diagnóstico de la ERC, es importante subrayar la necesidad de tener en cuenta que, a pesar de que el diagnóstico y estadiaje de la ERC es independiente de la causa, es importante tenerla en cuenta desde el punto diagnóstico y pronóstico. Por ello se recuerda el concepto CGA (Causa, Grado, Albuminuria)

A continuación, se muestra una tabla con las seis categorías de riesgo en función del filtrado glomerular:

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

Tabla 4. Estadiaje y pronóstico de la ERC por filtrado glomerular y albuminuria.

Nota: Los colores muestran el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal). El riesgo menor corresponde al color verde (categoría “bajo riesgo” , seguido del color amarillo (riesgo “moderadamente aumentado”), naranja (“alto riesgo”) y rojo (“muy alto riesgo”), que expresan riesgos crecientes para los eventos mencionados. Adaptado de las referencias KDIGO 2012 y Nefrología 2022;42(3):233-2

No obstante, y aunque las sociedades científicas sugieren la utilización de la ecuación de CD-EPI para el cribado de la ERC¹, existen otros métodos de valorar la función renal y realizar la clasificación del grado. Todas las ecuaciones para la estimación de la función renal incluyen la creatinina en sangre, además de otras variables. En el caso del cálculo del aclaramiento de creatinina, tanto medido como estimado, el resultado se muestra en mililitros/minuto y la TFG en mL/minuto/1,73m². Respecto a las ecuaciones que vamos a ver en esta tesis doctoral, la ecuación Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) cuyas variables incorpora la creatinina, edad, sexo y raza y la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) cuyas variables incorporan creatinina, edad y sexo y estiman a tasa de filtrado glomerular. Por otro lado, la ecuación Cockcroft-Gault

(CG) estima el aclaramiento de creatinina e incorpora el peso en su ecuación. Así pues, según la ecuación utilizada, puede haber un resultado diferente en la función renal calculada para un determinado paciente. La ecuación de CG estima el aclaramiento de creatinina en ml/minuto y la ecuación CKD-EPI estima la TFG en ml/min/1,73m². En resumen, como ya se ha comentado, el aclaramiento de creatinina no es igual a la tasa de función renal estimada¹¹. Esta es una cuestión a tener en cuenta, por ello será un punto en el que profundizaremos en esta tesis.

Así pues, el FG corresponde al volumen de plasma del que una sustancia es eliminada a través del riñón por unidad de tiempo⁴. Este valor varía en relación con la edad, el sexo y masa corporal siendo en adultos jóvenes 125ml/min/1,73m². Su obtención nos permite identificar y clasificar los estadios de enfermedad renal crónica.

De las más de 70 ecuaciones que existen para estimar el FG, las más difundidas son el CG y la MDRD. No obstante, la recomendada para su utilización en la práctica clínica como ya se ha comentado es la CKD-EPI ¹, siendo esta fórmula de primera elección en las guías KDIGO de ERC.

La ecuación CKD-EPI obtenida con la concentración de creatinina presenta mayor exactitud que la MDRD así como mayor capacidad para predecir mortalidad global y cardiovascular. No obstante, ninguna de las dos está exenta de limitaciones, las cuales se muestran en la siguiente tabla:

Peso corporal extremo: IMC < 19 kg/m ² o > 35 kg/m ²
Dietas especiales (vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina o creatina) o malnutrición
Alteraciones de la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares o parálisis)
Enfermedad hepática grave, edema generalizado o ascitis
Embarazo
Insuficiencia renal aguda o deterioro agudo de la función renal en pacientes con ERC
Pacientes en diálisis
Ajuste de dosis de fármacos de elevada toxicidad y de eliminación renal
IMC: índice de masa corporal; FG: filtrado glomerular; ERC: enfermedad renal crónica.

Tabla 5. Limitaciones en el uso de ecuaciones de estimación de filtrado glomerular basadas en la concentración sérica de creatinina. Extraído del documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica.

Nefrología 2022;42(3):233-264

1.1.2.4 Fórmulas o ecuaciones para la valoración de la función renal

La **fórmula de CG**¹² permite estimar el aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina sérica en un paciente con creatinina estable. Se derivó de un estudio de 249 pacientes sin enfermedad renal. Esta fórmula tiene en cuenta el incremento de creatinina que tiene lugar en función del incremento de peso y el sexo, y al mismo tiempo la disminución de producción que se produce con la edad. El gold estándar de la fórmula es la determinación del aclaramiento de creatinina en orina de 24 h en las mediciones. Sobreestima la función renal alrededor del 10 % en todos los estadios de insuficiencia renal. El peso no siempre se obtiene en la consulta y ello es una limitación para su utilización.

Las fórmulas MDRD¹³ y **CKD-EPI**¹⁴ son más complejas. Así, para estimar el FG se estudió la correlación entre los valores obtenidos por isótopos radiactivos (¹²⁵I-iotalamato) en 1.628 pacientes para la MDRD y 12.150 para CKD-EPI, y su correlación con ecuaciones que utilizaron la edad, , sexo y creatinina sérica. El gold estándar de estas ecuaciones es la medición del FG mediante iotalamato¹⁴.

La ventaja que suponen estas fórmulas es que no necesitan el peso para su cálculo. La fórmula de CKD-EPI incrementa la precisión de la del MDRD, especialmente en estadios precoces de enfermedad renal (estadio 3: FG entre 39-59 ml/min/1,73 m²).

A pesar de la complejidad del cálculo de estas fórmulas, hoy en día la mayoría de los laboratorios las proporcionan automáticamente en sus informes sin necesidad de calcularlas. Son las fórmulas más utilizadas y se puede realizar el cálculo fácilmente a través de páginas web (www.senefro.org; www.mdrd.com).

Como se ha comentado con anterioridad, la TFG se ha aceptado como mejor indicador de la función renal y comúnmente, se estima a partir de ecuaciones basadas en la creatinina sérica. No obstante, los niveles de creatinina sérica cambian desde el nacimiento hasta la senectud¹⁵. Es por ese motivo que se propuso una ecuación que abarcara un espectro de edad único, completo, para que no existieran diferencias entre el paso de adolescente a adulto; es la llamada ecuación **Full Age Spectrum (FAS)**¹⁶.

$$\begin{aligned} \text{FAS} - \text{eGFR} &= \frac{107.3}{(\text{SCr}/Q)} \quad \text{for } 2 \leq \text{age} \leq 40 \text{ years} \\ \text{FAS} - \text{eGFR} &= \frac{107.3}{(\text{SCr}/Q)} \times 0.988^{(\text{Age}-40)} \quad \text{for age} > 40 \text{ years} \end{aligned}$$

Figura 2. Ecuación FAS¹⁶. El valor de Q es valor medio o mediano de la creatinina sérica para poblaciones sanas específicas por edad y sexo en la tabla que se muestra a continuación. SCr es el valor de la creatinina sérica. Extraído de Pottel H et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 May;31(5):798-806 (16)

Así pues, se plantea esta nueva ecuación, introduciendo continuidad en todo el espectro de edades. Se trata de una ecuación donde la corrección de edad y sexo ya se encuentra implícita con una creatinina media determinada (una creatinina normalizada según edad y sexo) que ha demostrado un rendimiento de predicción de TFG superior a las ecuaciones que se utilizan normalmente. Esta ecuación ha sido fruto de un estudio de 6870 personas blancas sanas y con enfermedades renales, incluidos 735 niños menores de 18 años y 4371 adultos entre 18 y 70 años junto con 1764 adultos mayores con edad igual o mayor a 70 años en los que la TFG a través de inulina, io-hexol e iolamato¹⁶.

Age, years	Height ^a , cm	Q ^b , $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)
Boys and girls		
1	75.0	23 (0.26)
2	87.0	26 (0.29)
3	95.5	27 (0.31)
4	102.5	30 (0.34)
5	110.0	34 (0.38)
6	116.7	36 (0.41)
7	123.5	39 (0.44)
8	129.5	41 (0.46)
9	135.0	43 (0.49)
10	140.0	45 (0.51)
11	146.0	47 (0.53)
12	152.5	50 (0.57)
13	159.0	52 (0.59)
14	165.0	54 (0.61)
Male adolescents		
15	172.0	64 (0.72)
16	176.0	69 (0.78)
17	178.0	72 (0.82)
18	179.0	75 (0.85)
19	180.0	78 (0.88)
Male adults		
≥ 20	≥ 181.5	80 (0.90)
Female adolescents		
15	164.5	57 (0.64)
16	166.0	59 (0.67)
17	166.5	61 (0.69)
18	167.0	61 (0.69)
19	167.5	62 (0.70)
Female adults		
≥ 20	≥ 168.0	62 (0.70)

Tabla 6. Valor promedio de la creatinina sérica según edad y altura, que se utiliza para la ecuación FAS^{15,17,18}a) altura media de un niño o adolescente a la edad especificada. b) expresiones matemáticas para relación Q-edad y Q-altura para niños, adolescentes y adultos jóvenes. Extraído de Pottel H et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. Nephrol Dial Transplant. 2016 May;31(5):798-806 (16)

No obstante, como ya se ha dicho con anterioridad, las ecuaciones basadas en la creatinina pueden ser imprecisas dado que la producción de creatinina en distintas comorbilidades o características del paciente se altera. En estas situaciones, la cistatina C se considera una alternativa a tener en cuenta. Es por este motivo que se ha propuesto realizar una ecuación **FAS combinando la creatinina y la cistatina (FAScrcc)** o bien una ecuación **FAS basada en la cistatina (FAScc)**. Estas ecuaciones muestran valores muy equivalentes y en ocasiones, superiores a las ecuaciones que se utilizan habitualmente en la práctica clínica. En concreto, en adultos mayores (población principal de estudio en esta tesis), la ecuación FAScc funciona mejor que la CKD-EPIcistatina y muestra un rendimiento equivalente a la ecuación FAScr¹⁹.

$$FAS_{cysC} = \frac{107.3}{\frac{ScysC}{Q_{cysC}}} \times \left[0.988^{(Age-40)} \text{ when age} > 40 \text{ years} \right].$$

By extending the same concept, we used the weighted average of the two normalized biomarkers Scr/Q_{crea} and $ScysC/Q_{cysC}$, leading to the general form of:

$$FAS_{combi} = \frac{107.3}{\alpha \times \frac{Scr}{Q_{crea}} + (1 - \alpha) \times \frac{ScysC}{Q_{cysC}}} \times \left[0.988^{(Age-40)} \text{ when age} > 40 \text{ years} \right].$$

Figura 3. Ecuaciones FAScc y FASrcc. Pottel H et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Mar 1;32(3):497-507. (19)

Si la ecuación FAS permite evitar el problema de los cambios de la TFG durante la transición de la niñez y adolescencia a la edad adulta, no está exenta de otros problemas, pues sobrestima la TFG cuando los niveles de creatinina en suero son bajos²⁰. Por ello, se ha propuesto una nueva ecuación que combina las ecuaciones de CKD-EPI con la ecuación FAS para así, dar un sesgo menor en todo el espectro de edad y función renal. Se trata de la **ecuación European Kidney Function Consortium (EKFC)**, validada de forma interna y externa a través de 13 cohortes (19629 pacientes en total). Esta nueva ecuación se basa en la creatinina sérica del paciente (representada en la ecuación como SCr) y la mediana específica de creatinina en sexo y edad en personas sanas (representada en la ecuación como Q). Esta ecuación, ha demostrado que funciona mejor y es más útil en la estimación de la TFG en comparación con otras ecuaciones que utilizan los niveles de creatinina séricos²¹. No obstante, como toda ecuación basa en creatinina, se sabe que sobreestimaré la TFG en personas con masa muscular reducida indicando erróneamente hiperfiltración. Además, tiene otra limitación importante; se han incluido personas de etnia blanca y no de raza negra, por lo que es un aspecto a tener en cuenta. A pesar de ello, como se ha dicho, esta ecuación mejora la precisión de la estimación de la TFG.

Age	SCr/Q	Equation
2–40 y	<1	$107.3 \times (\text{SCr}/Q)^{-0.322}$
	≥ 1	$107.3 \times (\text{SCr}/Q)^{-1.132}$
>40 y	<1	$107.3 \times (\text{SCr}/Q)^{-0.322} \times 0.990^{(\text{Age} - 40)}$
	≥ 1	$107.3 \times (\text{SCr}/Q)^{-1.132} \times 0.990^{(\text{Age} - 40)}$

Q Values

For ages 2–25 y:

Males:

$$\ln(Q) = 3.200 + 0.259 \times \text{Age} - 0.543 \times \ln(\text{Age}) - 0.00763 \times \text{Age}^2 + 0.0000790 \times \text{Age}^3$$

Females:

$$\ln(Q) = 3.080 + 0.177 \times \text{Age} - 0.223 \times \ln(\text{Age}) - 0.00596 \times \text{Age}^2 + 0.0000686 \times \text{Age}^3$$

For ages >25 y:

Males:

$$Q = 80 \mu\text{mol/L (0.90 mg/dL)}$$

Females:

$$Q = 62 \mu\text{mol/L (0.70 mg/dL)}$$

SCr and Q in $\mu\text{mol/L}$ (to convert to mg/dL, divide by 88.4)

Tabla 7. Ecuación EKFC. Q (mediana creatinina específica ara sexo y edad) SCr (creatinina sérica). Extraída del artículo original: Pottel H et al Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate: A Cross-sectional Analysis of Pooled Data. Ann Intern Med. 2021 Feb;174(2):183-191 (21)

Existe otra ecuación basada en la creatinina sérica es la **fórmula de Rule**, también llamada fórmula cuadrática de Mayo. Esta fórmula tenía como objetivo mejorar la TFG en aquellos pacientes que tenían la función renal preservada. No obstante, tuvo una precisión menor respecto a MDRD en contextos clínicos²².

$$eGFR = \exp(1.911 + 5.249/[\text{Serum Creatinine}] - 2.114/[\text{Serum Creatinine}]^2 - 0.00686 \times \text{Age} - [0.205 \text{ si es Femenino}])$$

Figura 4. Ecuación Rule o Cuadrática de Mayo.

Desde el punto de vista práctico, la facilidad de los laboratorios para proporcionar automáticamente la estimación del FG mediante la ecuación de CKD-EPI, junto con los problemas derivados de una adecuada recogida de orina de 24 horas (errores en recogida y molestias para su realización) hacen que la utilización de la ecuación de CKD-EPI se haya generalizado y haya sido recomendada por las sociedades científicas para la estimación de la función renal¹, a pesar del gran número de ecuaciones existentes.

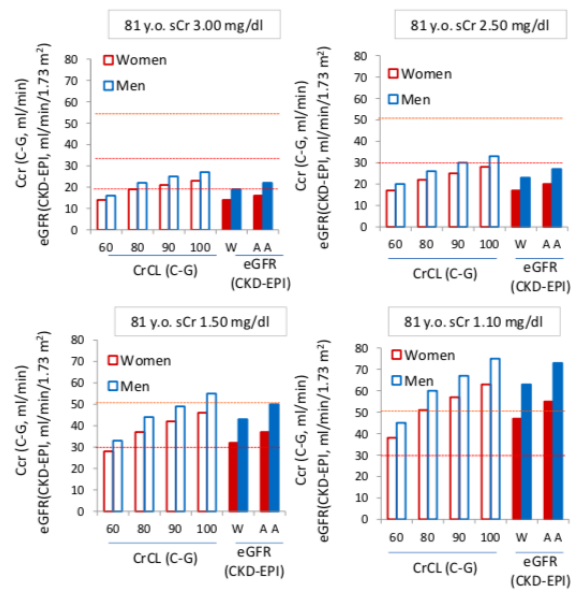


Tabla 8. Diferencias del filtrado glomerular estimado entre la utilización de la fórmula CG frente a la CKD-EPI según la creatinina sérica del paciente.

Fernandez-Prado R, Castillo-Rodriguez E, Velez-Arribas FJ, Gracia-Iguacel C, Ortiz A. Creatinine Clearance Is Not Equal to Glomerular Filtration Rate and Cockcroft-Gault Equation Is Not Equal to CKD-EPI Collaboration Equation. Am J Med. 2016 Dec;129(12):1259-1263.

1.1.2.5. Últimas recomendaciones de las guías KDIGO 2022

Tal y como se ha descrito con anterioridad, las guías de la KDIGO de 2012 recomiendan el uso de fórmulas con cistatina C en situaciones donde importa tener una estimación más precisa del FG. En concreto sugirieron medir la cistatina C en adultos con una TFG estimada entre 45 y 60 ml/min/1,73m² que carecen de excreción normal de otros marcadores de daño renal habituales como lo es la creatinina.¹

Estudios a gran escala confirman que la cistatina C detecta un grupo muy significativo de pacientes con ERC con alto riesgo de padecer eventos adversos, que no se detectan mediante ecuaciones que utilizan la creatinina sérica, ya que la cistatina se encuentra presente en situaciones de inflamación sistémica, obesidad o diabetes.^{23,24} La cistatina C es capaz de detectar pequeñas alteraciones de la función renal, motivo por el cual también es definido como predictor independiente de la morbilidad y mortalidad, apareciendo muchas investigaciones en dicho tema²⁵. Respecto a los estudios disponibles en esta área, cabe nombrar de nuevo el publicado recientemente por el Consejo Europeo de la Función Renal (European Kidney Function Consortium, EKFC). Este grupo desarrolló unas ecuaciones basadas en creatinina, cistatina y creatinina-cistatina. Se validaron estas fórmulas y las estimaciones de la TFG fueron más precisas en ecuaciones combinadas donde aparecían los biomarcadores de creatinina y cistatina de forma conjunta. Además, la ecuación en la que únicamente cuenta con la cistatina como biomarcador presenta una ventaja frente a la ecuación que utiliza la creatinina, ya que no requiere las variables de sexo y raza para el cálculo de la TFG, es decir, la ecuación en la que se utiliza la cistatina no requiere ni depende de datos antropométricos. Esta ecuación pues mejoró la precisión de la estimación de la tasa de filtrado glomerular respecto a otras ecuaciones que se utilizan de forma común.²⁶

Esto se ha confirmado en el borrador de las guías KDIGO 2023 (aún no publicada su revisión definitiva) donde se sugiere la medición de la función renal con cistatina en adultos con riesgo de ERC. En esta situación recomienda la determinación de cistatina C si está disponible, para usar en combinación con creatinina y cistatina C para el cálculo de la tasa de filtración glomerular estimada basada en creatinina y cistatina C (eGFRcr-cys) especialmente en pacientes con FG alrededor de 60 ml/min/1,73m² para confirmar o para descartar el diagnóstico de ERC en ausencia de otros marcadores como albuminuria

o hematuria. El enfoque de las guías es utilizar unas pruebas de apoyo para establecer una TFG lo más exacta posible en la práctica clínica para cada paciente. La prueba inicial que se realizará es la tasa de filtración glomerular estimada basada en la creatinina (eGFRcr) pero si se espera que sea inexacta por las circunstancias anteriormente comentadas o se necesita una valoración más precisa (como por ejemplo podría ser para la dosificación de fármacos), se recomienda medir la cistatina C y realizar la ecuación eGFRcr-cys. Al mismo tiempo, no hay que olvidar que la ecuación eGFRcr-cys, como se ha comentado anteriormente cuando se ha hablado de la cistatina C, puede ser inexacta ante pacientes con masa muscular muy baja, niveles altos de inflamación, estados catabólicos elevados y uso de glucocorticoides externos. Por otro lado, se recomienda utilizar la TFG estimada basada en cistatina C (eGFRcys) en lugar de eGFRcr-cys en pacientes con disminución de generación de creatinina (por una baja masa muscular) o disminución de eliminación de creatinina por el uso de determinados fármacos.

Centrándonos en el ajuste de fármacos por función renal, en concreto en los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), la ecuación CG (la utilizada en los estudios pivotaes) presenta limitaciones ya que sobreestima el FG, no ha sido reformulada para valores de creatinina obtenida por procedimientos estandarizados y no puede ser reexpresada por los métodos actuales de medición². Se ha objetivado en varios estudios que el filtrado glomerular estimado por CKD-EPI con la concentración sérica de creatinina se correlaciona mejor que el obtenido por CG para valores inferiores a 60ml/min/1,73m², los cuales son pacientes más susceptibles de necesidad de ajuste de dosis de algún fármaco^{27,28}.

1.2 FIBRILACIÓN AURICULAR

1.2.1 Epidemiología.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente y clínicamente relevante en la población adulta, particularmente prevalente en la población anciana²⁹. Según la Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la FA, la prevalencia estimada en adultos es de un 2-4% y se anticipa un aumento 2,3 veces debido a la mayor longevidad de la población general y la intensificación de la búsqueda de su diagnóstico en los últimos años^{30,31}. Las tasas de incidencia y prevalencia son menores en mujeres que en varones. El riesgo de FA es de 1 de cada 3 individuos de origen europeo a una edad de 55 años^{32,33}.

A continuación, se muestra una imagen obtenida de las guías ESC 2020³⁴ donde se muestra la epidemiología actual de la FA.

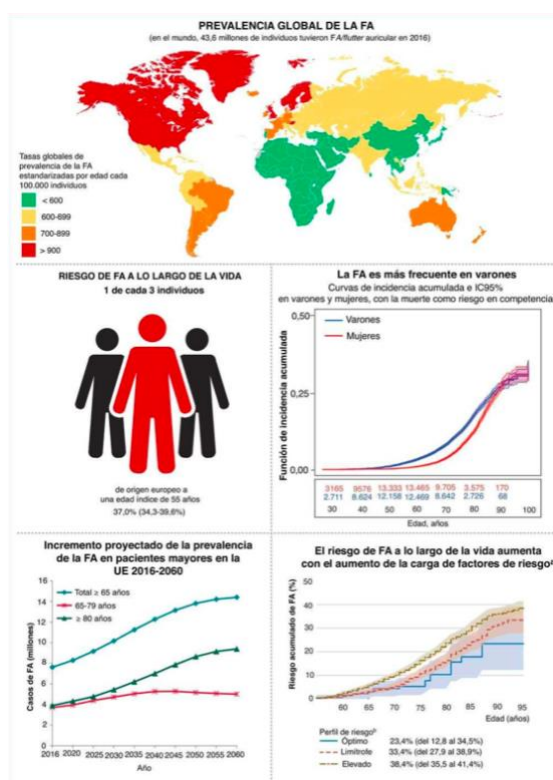


Figura 5. Epidemiología de la FA. Rev. Esp. Cardiol. 2021;74:437.e1-437.e116

En dicha ilustración se puede mostrar a modo resumen tres características muy importantes de la epidemiología actual de la FA:

- Es un hallazgo más frecuente en varones (1 de cada 3 individuos de origen europeo tendrá un evento a una edad a partir de los 55 años).
- Va a existir un incremento muy pronunciado en los próximos años en pacientes de 65 años o más.
- El riesgo de presentarla es mayor cuanto mayores son los factores de riesgo presentes en el paciente: tabaquismo, consumo de alcohol, Índice de Masa Corporal (IMC) elevado, diabetes mellitus (DM) tipo 1 o 2, antecedente de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome apnea obstructiva del sueño (SAOS).

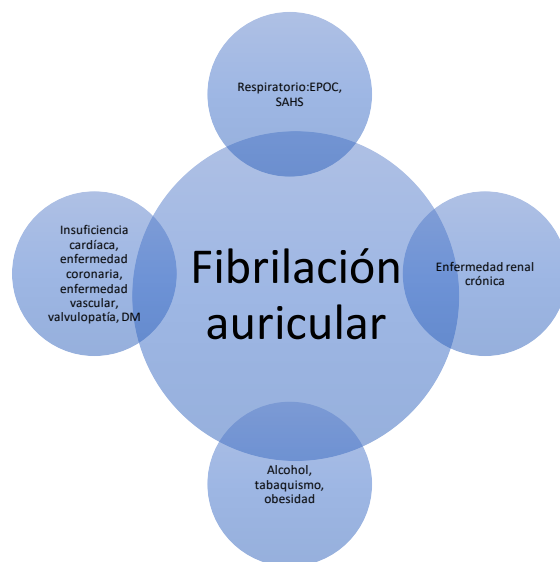


Figura 6. Principales factores de riesgo predisponentes de la fibrilación auricular

1.2.2 Anticoagulación en la FA

La anticoagulación en los pacientes que presentan FA es de suma importancia. A continuación se va a proceder a revisar los aspectos más importantes de este abordaje, en concreto en la FA no valvular que es el objeto de esta tesis (pacientes con ausencia de estenosis mitral grave o prótesis valvular cardíaca).

La FA aumenta 5 veces el riesgo de ictus aunque este riesgo también es dependiente de otros factores modificadores de riesgo. Es por ello que se precisa la valoración de todos los factores de riesgo para indicar la anticoagulación en estos pacientes.

Los factores de riesgo de ictus habituales y que se tienen en cuenta en la práctica clínica habitual se resumen en la escala clínica CHA₂DS₂-VASc³⁴: Insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad mayor o igual a 75 años, DM, ictus, enfermedad vascular, edad entre 65 y 74 años y sexo femenino. Cabe en este punto aclarar que el sexo femenino es más bien un factor modificador de riesgo que un factor de riesgo de ictus en sí.

Siglas	Descripción	Puntaje
C	Insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción VI moderada-grave, miocardiopatía hipertrófica	1 punto
H	Hipertensión o tratamiento hipertensivo	1 punto
A	Edad mayor o igual a 75 años	2 puntos
D	Diabetes mellitus	1 punto
S	Antecedentes de ictus, AIT o tromboembolia	2 puntos
V	Enfermedad arterial periférica, infarto de miocardio previo, enfermedad coronaria significativa o placa aórtica	1 punto
A	Edad 65-74 años	1 punto
Sc	Sexo mujer	1 punto

Figura 7. Escala CHA₂DS₂-VASc. Adaptado de G. Hindricks et al./Rev Esp Cardiol. 2021;74(5):437.e1-437.e1

Existen otras escalas como GARFIELD-AF, ATRIA y ABC-stroke pero presentan menor practicidad ya que se incluyen biomarcadores que suponen un gasto adicional para el sistema de salud³⁵.

Así pues, aquellos pacientes con CHA₂DS₂-VASC de 0 en varones o de 1 punto en las mujeres, no se instaurará el tratamiento anticoagulante. En los pacientes con CHA₂DS₂-VASC 1 en varones o igual/mayor de 2 en mujeres se iniciará la anticoagulación³⁴.

En este punto cabe añadir que, en los pacientes que presenten criterios de anticoagulación, deberá valorarse el riesgo hemorrágico mediante la escala HAS-BLED. Existen otras escalas como el ABC basada en biomarcadores, edad e historia clínica, pero en los estudios realizados no se mostró una ventaja importante a largo plazo sobre HAS-BLED^{36,37}. Ante una puntuación HAS-BLED mayor o igual a 3 se debe tener un especial control en dicho paciente, en concreto en los factores modificables de riesgo de sangrado, ya que este paciente presenta un riesgo potencial de tener un evento adverso debido a la anticoagulación y a otros factores de riesgo añadidos.

Factores de riesgo y definiciones		
H	Hipertensión no controlada PAS > 160 mmHg	1
A	Función renal o hepática anormal/Diálisis, trasplante, creatinina sérica > 200 mmol/l, cirrosis, bilirrubina > 2 veces el LSN, AST /ALT/ALP > 3 veces el LSN	1 punto cada uno
S	Ictus/ictus isquémico o hemorrágico ^a previo	1
B	Antecedente o predisposición al sangrado/Hemorragia mayor previa o anemia o trombocitopenia grave	1
L	INR lábil ^b TRT < 60% en pacientes que toman AVK	1
E	Pacientes mayores/Edad > 65 años o fragilidad extrema	1
D	Consumo de drogas o ingesta excesiva de alcohol/Uso concomitante de antiagregantes plaquetarios y AINE ; consumo semanal de alcohol excesivo ^c	1 punto cada uno
Puntuación máxima	9	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ALP: fosfatasa alcalina; ALT: alanina aminotransferasa; **AST**: aspartato aminotransferasa; **AVK**: antagonistas de la vitamina K; **INR**: razón internacional normalizada; LSN: límite superior de la normalidad; **PAS**: presión arterial sistólica; **TRT**: tiempo en rango terapéutico.

Tabla 9 .Escala HAS-BLED. G. Hindricks et al./Rev Esp Cardiol. 2021;74(5):437.e1-437

No modificables	Potencialmente modificables	Modificables	Biomarcadores
Edad > 65 años Sangrado mayor previo Insuficiencia renal grave (diálisis o trasplante renal) Disfunción hepática grave (cirrosis) Malignidad Factores genéticos (p. ej., polimorfismos del CYP 2C9) Ictus previo, enfermedad de vasos pequeños, etc. Diabetes mellitus Deterioro cognitivo/demencia	Fragilidad extrema ± riesgo excesivo de caídas ^a Anemia Recuento o función plaquetaria reducida Insuficiencia renal con AclCr < 60 ml/min Estrategia de tratamiento con AVK ^b	Hipertensión/ PAS elevada Tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios y AINE Ingesta excesiva de alcohol Falta de adherencia a los ACO Profesiones o aficiones de riesgo Tratamiento puente con heparina Control de la INR (objetivo, 2,0-3,0), objetivo de TRT > 70% ^c Elección y dosis adecuadas de ACO ^d	GDF-15 Cistatina C/CKD-EPI cTnT-hs Factor de von Willebrand (más otros marcadores de coagulación)

AclCr: aclaramiento de creatinina; **ACO**: anticoagulantes orales; **AINE**: antiinflamatorios no esteroideos; **AVK**: antagonistas de la vitamina K; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; cTnT-hs: troponina cardiaca T de alta sensibilidad; CYP: citocromo P; **GDF-15**: factor de diferenciación de crecimiento 15; **INR**: razón internacional normalizada; **PAS**: presión arterial sistólica; **TRT**: tiempo en rango terapéutico.

a Dispositivos de ayuda para caminar; calzado adecuado; retirar de la casa objetos que representen peligro de tropezos; evaluación neurológica cuando se estime necesario.

b Aumentar el control de la **INR**, consultas dedicadas a los **ACO**, autocontrol/autotratamiento, intervenciones educativas/conductuales.

c Para pacientes que reciben **AVK**.

d Regulación de la dosis según la edad del paciente, el peso corporal y la concentración sérica de creatinina.

Tabla 10. Factores de riesgo hemorrágico. G. Hindricks et al./Rev Esp Cardiol. 2021;74(5):437.e1-437.e1

Las contraindicaciones absolutas de la anticoagulación incluyen la hemorragia grave, número de plaquetas inferior a 50.000/mm³, un acontecimiento hemorrágico grave reciente o anemia grave³⁴.

Los tratamientos indicados para llevar a cabo la anticoagulación en los pacientes con FA no valvular son los antagonistas de la vitamina K y los ACOD.

Los antagonistas de la vitamina K fueron los primeros fármacos (junto la heparina) indicados en la prevención del ictus. Éstos mostraron una reducción del riesgo de ictus de un 64% y la mortalidad en un 26%. No obstante, este fármaco está limitado por el estrecho intervalo terapéutico por lo que precisa monitorización frecuente del INR. Intervalos de tiempo en rango terapéutico (TRT) superiores al 70% indica que son fármacos eficaces y seguros^{38,39}.

Por su parte, los ACOD demostraron no ser inferiores a la warfarina para la prevención de ictus y/o embolia sistémica en los cuatro estudios pivotaes.^{40,41,42,43}. La reducción del riesgo relativo de sangrado mayor cuando se utilizaba un ACOD, era mayor cuando el control del INR con la anti vitamina K era inadecuado. Además, estos fármacos, por su perfil farmacocinético presentan menos interacciones con el resto de fármacos. Se realizó un metaanálisis de los 5 estudios pivotaes de los ACOD (RE-LY, ROCKETAF, J-ROCKET AF, ARISTOTLE y ENGAGE) y se mostró que comparados con warfarina las dosis de ACOD fueron más efectivas en pacientes asiáticos que no asiáticos⁴⁴.

Pero no se deben olvidar dos aspectos importantes de estos estudios pivotaes. Uno ya se ha comentado en el primer apartado de esta tesis. Los estudios se realizaron obteniendo el FG de los pacientes a través de la fórmula CG y no CKD-EPI como se utiliza en la práctica clínica habitual. El segundo aspecto es que se excluyeron a los pacientes con insuficiencia renal avanzada, no obstante, rivaroxabán, edoxabán y apixabán mostraron que una dosis reducida era una opción posible para pacientes con aclaramiento de creatinina mediante CG de 15-30 ml/min^{45,46}.

1.2.3 Fibrilación auricular y enfermedad renal crónica

La ERC aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, FA, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal, tromboembolismo venoso) siendo este dato de vital importancia puesto que es la principal causa de muerte en este tipo de población^{47,48,49,50,51}. Dentro de los factores fisiopatológicos que intervienen en esta relación se encuentra la hipertensión, la DM, los cambios en el metabolismo óseo, anemia, sobrecarga de volumen, inflamación y presencia de toxinas urémicas^{52,53,54,55}.

La ERC es una entidad protrombótica y prohemorrágica^{56,57,58} la FA pueden acelerar la progresión de la ERC. Así, tienen FA un 15-20% de los pacientes con ERC⁵⁹ y esto se asocia con un aumento de mortalidad⁶⁰; otros autores indican que podrían tener FA hasta el 40-50% de los pacientes con ERC⁶¹.

Por ello, la FA y la ERC tienen una relación bidireccional ya que a menudo coexisten. La disfunción renal predispone a incidentes de FA, mientras que la FA se asocia con una mayor incidencia de disfunción renal y un mayor riesgo de desarrollo y progresión de la ERC.

Los pacientes con ERC presentan una disfunción plaquetaria y una alteración en la interacción plaqueta-subendotelio⁶² y por otro lado presentan una tendencia a la trombosis por el daño endotelial referido, el aumento de factores de coagulación y disminución de proteínas fibrinolíticas⁶³.

La ERC favorece la aparición y el mantenimiento de la FA y ésta a su vez, repercute en la función renal. Los sujetos con FA tienen un aumento del riesgo del descenso del FG y de aparición de proteinuria, independientemente de la presencia de hipertensión arterial o DM⁶⁴.

En adultos con ERC, la aparición de FA favorece la progresión de enfermedad renal⁶⁵. La prevalencia de la fibrilación auricular en pacientes con ERC es 10-20 veces mayor que en la población general⁶⁶, y un 15% de los pacientes con ERC presentarán una FA⁶⁷.

Así pues, la FA y la ERC se asocian, como ya se ha mostrado, con un mayor riesgo cardiovascular. A través de un estudio se demostró la asociación entre la función renal y el accidente cerebrovascular o el infarto agudo de miocardio en pacientes con fibrilación auricular que estaban siendo tratados con anticoagulantes orales de acción directa. Se compararon las tasas de accidente cerebrovascular e infarto agudo de miocardio en cada uno de los grupos de pacientes según su filtrado glomerular (>90 ml/min, 60-89 ml/min, 30-59 ml/min, <30 ml/min) y se objetivó que cada 10ml/min de disminución de filtrado glomerular estimado aumentaba un 8% el riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio, pero no de sufrir un accidente cerebrovascular⁶⁸.

1.3 ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

1.3.1 Mecanismo de acción de los ACOD. Anticoagulantes orales de acción directa y enfermedad renal crónica.

Los anticoagulantes orales se utilizan en la práctica clínica como profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Estos fármacos intervienen en la cascada de coagulación por diversos mecanismos. Dicha cascada se inicia con la activación del factor tisular (VIIa), para posteriormente generar el factor X activado (Xa) y de trombina, generando así la fibrina a partir de la activación del fibrinógeno. Así pues, los anticoagulantes orales, mediante mecanismos de acción diferentes entre sí impiden la formación de fibrina a partir de la generación de la trombina⁶⁹.

Los antagonistas de la vitamina K han sido la base del tratamiento anticoagulante en paciente con fibrilación auricular durante décadas. Actúan a nivel del hepatocito inhibiendo las carboxilaciones precisas para activar los factores II, VII, IX, X y las proteínas C y S, inhibidoras de la coagulación. Presentan un estrecho margen terapéutico y múltiples interacciones siendo necesario realizar controles analíticos para el ajuste de dosis.

Actualmente tenemos cuatro ACOD. Tres de ellos son inhibidores directos del factor X activado (apixabán, rivaroxabán y edoxabán) y el restante es un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán). Los cuatro han demostrado no ser inferiores a warfarina o acenocumarol en la profilaxis del ictus y embolia sistémica en los pacientes con fibrilación auricular no valvular, presentado además una ventaja con respecto a la incidencia de eventos hemorrágicos, principal complicación de cualquier terapia anticoagulante.

La aparición de los ACOD aportó muchas ventajas al tratamiento y seguimiento de los pacientes anticoagulados, ya que se suelen administrar con una dosis fija diaria, tienen un inicio y fin de acción corto y presentan pocas interacciones farmacológicas dadas sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. No obstante, cada uno de ellos presenta un porcentaje de eliminación renal por lo que el ajuste de dosis se realiza según el FG del paciente.

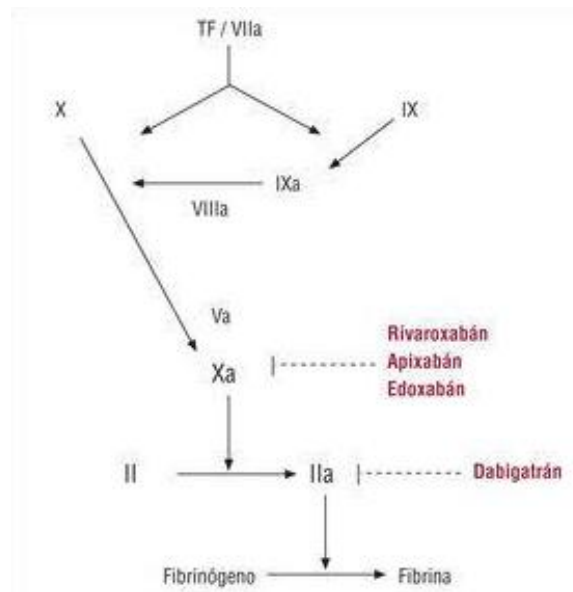


Figura 8. Mecanismo acción de los ACOD. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13(C):33-41 DOI: 10.1016/S1131-3587(13)70057-8

Estos fármacos presentan una eliminación renal variable como ya se ha comentado por lo que el ajuste de la posología en los pacientes con ERC toma un interés muy especial, sobre todo en pacientes con FG <30ml/min, ya que están poco representados en los estudios pivotaes.

En los estudios pivotaes (los cuales se tratarán en el próximo apartado) se ha utilizado la fórmula de estimación del filtrado glomerular de CG y no CKD-EPI, que es la que se utiliza en la práctica clínica habitual, por lo que el ajuste de dosis, según ficha técnica, debería realizarse según el resultado de CG.

Como ya se ha expuesto anteriormente, la ecuación de CG sobreestima la TFG en comparación a CKD-EPI. Esta diferencia puede dar lugar a una disminución de eficacia del ACOD o bien a un mayor riesgo hemorrágico si está sobredosificado el paciente.

Cabe nombrar en este punto un estudio que se publicó en abril de 2018 sobre la variabilidad del ajuste de dosis de los ACOD en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia renal donde se concluyó que las fórmulas MDRD y CKD-EPI no lograron identificar correctamente una proporción significativa de pacientes que requieren ajuste

de dosis de los ACOD, limitando su utilidad clínica. En concreto MDRD y CKD-EPI clasificaron incorrectamente al 36,2% y al 35,8% de los pacientes, respectivamente. Este hecho dio lugar a un tratamiento insuficiente y en menor medida, a una sobredosificación.⁷⁰

Respecto al dabigatrán, se investigó en un estudio los resultados adversos que aparecían en los pacientes con fibrilación auricular cuando se utilizaban diferentes ecuaciones de estimación de función renal, obteniendo un resultado diferente a lo comentado hasta el momento. La ecuación CKD-EPI sobreestimó significativamente la función renal en la población anciana en comparación con. Esta afirmación podría dar lugar a error en el ajuste de dosis de dabigatrán, aumentando el riesgo del efecto adverso concluyendo en este estudio de cohortes que para un ajuste posológico debería utilizarse la ecuación CG⁷¹.

Se realizó otro estudio para valorar la precisión de la dosificación en los pacientes con ERC (objetivada a través del aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula CG) y con FG normal. De los 388 pacientes de dicho estudio, 69 de ellos (17,8%) recibieron una dosificación inapropiada siendo el rivaroxabán, el ACOD con la tasa de prescripción inadecuada más alta. En la mayoría de los pacientes utilizaron dosis insuficientes. Los pacientes que recibieron una dosis errónea eran más frecuentemente mujeres de avanzada edad, con comorbilidad elevada y con un peso corporal menor o igual a 60 kilogramos (Kg)⁷². Este estudio concluyó que es necesario integrar otras variables clínicas más allá del FG.

En otro estudio donde se estudiaron los factores de predicción de la dosificación de rivaroxabán utilizando la ecuación CKD-EPI, de los 571 pacientes que se incluyeron, 41 recibieron dosis inapropiadas (9 por infradosificación y 32 por sobredosificación). En concreto, un 89,1% recibieron la dosis de 20 mg al día, un 10,3% recibieron una dosis de 15 mg al día y un 0,5% tenían contraindicación de la pauta. Sin embargo, aplicando la ecuación CG, un 85,3% debieron recibir la dosis de 20 mg al día, un 14% la de 15 mg al día y un 0,7% tendrían contraindicada su utilización⁷³.

Así, las dosis de los ACOD en la práctica clínica habitual pueden ser no adecuadas en muchas ocasiones comparándolas con las dosis de la ficha técnica del fármaco. Esto se traduce en una peor seguridad en los pacientes con ERC avanzada. Ello puede estar

relacionado con la complejidad de dosificación en la práctica clínica por existir diferentes métodos de ajuste de dosis con los distintos ACOD. Además, las sociedades científicas recomiendan el uso de la ecuación de CKD-EPI que es la que reportan los laboratorios en sus informes, están fácilmente disponibles para el clínico, pero no se suele utilizar siempre el ajuste por fórmulas en las que se realizaron los estudios pivotaes (generalmente CG o ajustes por otros métodos dependiendo de variables como el peso, edad, creatinina).

A continuación, se muestra una tabla donde se especifican los ajustes posológicos utilizados en la actualidad según el FG.

FGe	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
>50ml/min	150mg/12 horas (si riesgo de sangrado 110mg/12 horas)	20 mg/24 horas	5mg/12 horas *	60mg/24 horas**
30-49 ml/min	150mg/12 horas (si riesgo de sangrado 110mg/12 horas)	15 mg/24 horas	5mg/12 horas	30mg/24 horas
15-29 ml/min	CONTRAINDICADO	15mg/24 horas	2,5mg/12 horas	30mg/24 horas
<15ml/min	CONTRAINDICADO	CONTRAINDICADO	CONTRAINDICADO	CONTRAINDICADO

* reducción a 2,5mg cada 12 horas si el paciente tiene 2 de los siguientes criterios: edad mayor o igual a 80 años, peso menor o igual a 60Kg, creatinina sérica mayor o igual a 1,5mg.

**Reducción de dosis a 30mg al día si presenta uno de los siguientes criterios: Aclaramiento de creatinina 30-50ml/min, peso menor o igual a 60Kg, toma de verapamilo, quinidina o dronedarona.

Tabla 11. Ajuste posológico de los distintos ACOD en la ERC. Adaptado de la guía EHRA 2021.

Se ha demostrado que los distintos grados de ERC no cambian la farmacodinámica de los ACOD y que el origen de la variabilidad de las concentraciones plasmáticas fueron factores farmacocinéticos^{74,75,76}.

Cabe destacar por otro lado, como describe una revisión narrativa publicada⁷⁷ donde se describe que la alternativa al tratamiento con anticoagulantes de acción directa, se ha relacionado con mayor riesgo de calcifilaxis, sangrado, calcificación acelerada vascular y valvular. Además, en los pacientes con ERC moderada, se mostró un perfil riesgo-beneficio de seguridad favorable para los ACOD que se confirmó en varios metanálisis^{78,79,80}.

En concreto, el metanálisis Cochrane demostró que los ACOD disminuyeron la tasa de ictus y embolia sistémica reduciendo también de forma no significativa la incidencia de hemorragia mayor frente a warfarina. No obstante, aquí viene la cuestión desconocida y es que se incluyeron a pacientes con aclaramiento de creatinina >30ml/min siendo entonces desconocido el riesgo/beneficio de los ACOD en pacientes en los estadios de ERC 4 y 5. Sin embargo, un estudio recientemente publicado ha demostrado que los pacientes con fibrilación auricular y ERC en estadio 4 y 5 anticoagulados con un ACOD presentaron menos tasas de accidente cerebrovascular (por isquemia o embolia), menores eventos hemorrágicos y menores eventos renales en comparación con los antagonistas de vitamina K⁸¹, mostrando así una clara ventaja respecto a los antagonistas de la Vitamina K. Es decir, a pesar de que, en los estudios los pacientes con ERC estadio 4 y 5 estaban poco representados, sí que se obtuvo un claro beneficio respecto a accidentes cerebrovasculares, eventos hemorrágicos y eventos renales frente a los antagonistas de la vitamina K.

En las siguientes tablas (12 y 13) se muestran los resultados del último estudio comentado y de forma añadida, las características farmacocinéticas de los ACOD (Tabla 14) con los ajustes de dosis recomendados en los pacientes en diferentes estadios de ERC.

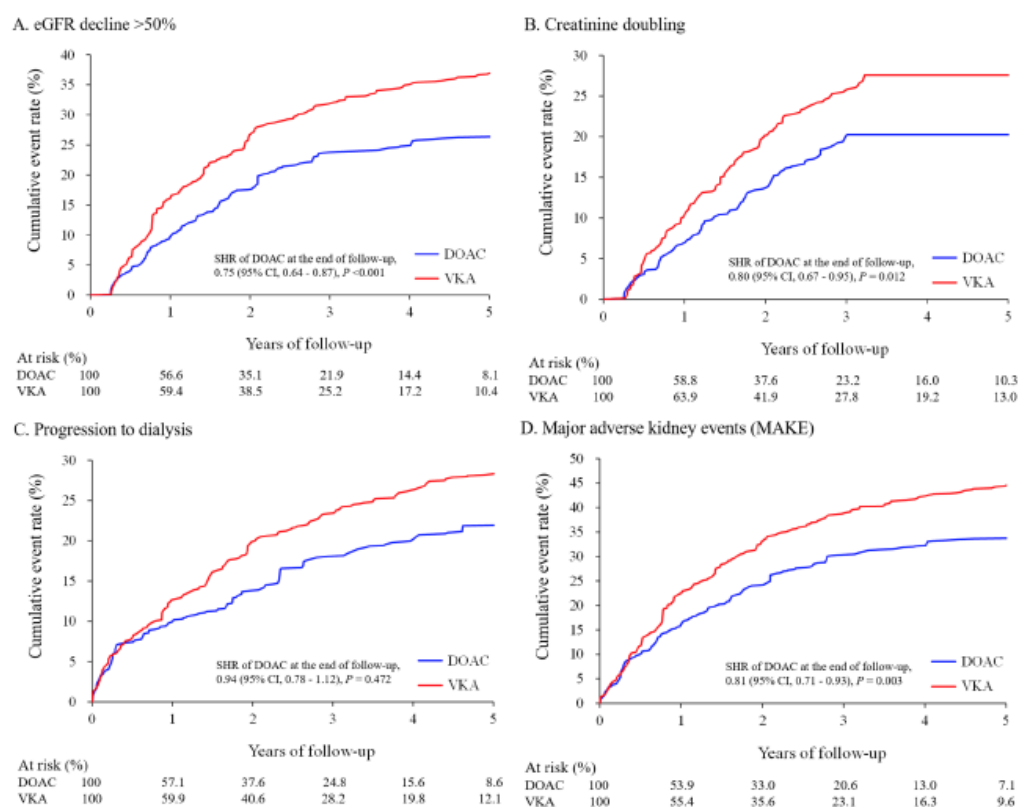


Tabla 12 y 13. Disminución de tasa de accidente cerebrovascular, evento hemorrágico y eventos renales en pacientes anticoagulantes con AFA frente a antagonistas de la vitamina K. Lin Y, et al. Cardiovascular and renal outcomes in patients with atrial fibrillation and stage 4-5 chronic kidney disease receiving direct oral anticoagulants: a multicenter retrospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2023 Aug 21. doi: 10.1007/s11239-023-02885-9. Epub ahead of print. PMID: 37605063.

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
Bioavailability	3–7%	50%	66–100 %	62%
Protein binding	35%	87%	>90%	55%
Half-life	12–14 h	~12h	5–9 h (young) 11–13 h (elderly)	10–14 h
Renal elimination	>80%	27%	33%	50%
Dializability	Yes (50–60%)	Small	No	No
Reversal agent	Idarucizumab	Andexanet alfa	Andexanet alfa	Andexanet alfa
Usual dose	150 mg bid or 110 mg bid (Europe)	5 mg bid	20 mg/d	60 mg/d
Dose adjustments by renal function				
Europe	CrCl 30–50 110 mg bid if high bleeding risk CrCl < 30 Contraindicated	CrCl > 30: Sr Cr $\geq$ 1.5 mg/dl and 1 of 2 (age $\geq$ 80 yrs or weight $\leq$ 60 kg) 2.5 mg bid, otherwise 5 mg bid CrCl $\leq$ 30 2.5 mg bid CrCl < 15 Contraindicated	CrCl 15–50 15 mg/d CrCl < 15 Contraindicated	CrCl 15–50 30 mg/d CrCl < 15 Contraindicated
United States	CrCl > 30 150 mg bid CrCl 15–30 75 mg bid CrCl < 15 Contraindicated	At least 2/3, Sr Cr $\geq$ 1.5 mg/dl, age $\geq$ 80 yrs, weight $\leq$ 60 kg 2.5 mg bid, otherwise 5 mg bid ESKD 5 mg bid (age < 80 yrs or weight > 60 kg)	CrCl 15–50 15 mg/d CrCl < 15 or dialysis 15 mg/d (limited data)	CrCl > 95 Contraindicated CrCl 15–50 30 mg/d CrCl < 15 Contraindicated

bid: twice daily; ESKD: End-stage kidney disease; CrCl: Creatinine clearance; Sr Cr: Serum creatinine

Tabla 14. Ajuste de la dosis de los ACOD y propiedades farmacocinéticas. Extraído de Cases A et al. Non-valvular Atrial Fibrillation in CKD: Role of Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants. A Narrative Review. Front Med (Lausanne). 2021 Sep 17;8:654620.

1.3.2 Estudios pivotaes y posología.

En los últimos años, los ACODS han tomado un papel fundamental en la anticoagulación de los pacientes con FA no valvular. Existen, como ya se ha comentado, dos grupos diferenciados por su farmacología. Los inhibidores del factor X activado (apixabán, rivaroxabán y edoxabán) y el inhibidor directo de la trombina (dabigatrán). Todos ellos han demostrado en sus estudios pivotaes que a continuación se citan en beneficio en la prevención del ictus y de la embolia sistémica, así como las escasas interacciones farmacológicas con otros fármacos.

El estudio RE-LY⁴⁰ se encargó de demostrar que el dabigatrán (Pradaxa®) a dosis de 110 mg 2 veces al día era superior a la warfarina en la prevención del ictus y de la embolia sistémica, presentando menor riesgo hemorrágico. En una dosis de 150 mg dos veces al día fue superior también a la warfarina, sin diferencias significativas en hemorragias mayores, pero con mayor riesgo de hemorragias digestivas. El ajuste de dosis de este fármaco se hizo en función al riesgo de sangrado y no en base a la función renal. Este fármaco fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) el 18 de marzo de 2008. El dabigatrán etexilato es un profármaco que al ser escindido por las esterasas ácidas en el estómago se transforma a dabigatrán, que inhibe directa, específica y reversiblemente la trombina libre. Este profármaco se desarrolló para facilitar la absorción gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se alcanzan después de 1,5-3 horas después de la administración oral presentando un aclaramiento principalmente renal (80%) de forma inalterada^{82,83}.

El estudio ROCKET-AF⁴¹ indicó que el rivaroxabán (Xarelto®), a dosis de 20 mg frente a warfarina no fue inferior en la prevención de ictus y tampoco demostró diferencias en el riesgo de hemorragia mayor, aunque sí una disminución en la hemorragia intracraneal. El rivaroxabán fue aprobado por la EMA el 30 de septiembre de 2008. Rivaroxabán es un inhibidor selectivo del factor X activado y de la protrombinasa que inhibe de forma específica y reversible tanto la protrombinasa como el factor X activado unido al coágulo. Presenta una biodisponibilidad oral del 80%-100% a una dosis de 10 mg. La concentración máxima se obtiene tras 2-4 horas posteriores a la ingesta. Los pesos extremos pueden afectar ligeramente a la concentración plasmática. No presenta

metabolitos activos después de su absorción y presenta una doble vía de eliminación: hepatobiliar y urinaria (40%)^{84,85}.

El estudio ARISTOTLE⁴² demostró que el apixabán (Eliquis®) a dosis de 5mg 2 veces al día era superior a warfarina en la prevención de ictus, embolia sistémica y sangrado mayor. Apixabán fue aprobado por la EMA el 18 de mayo de 2011. Apixabán es un inhibidor potente y directo y reversible del factor Xa unido al coágulo así como la protrombinasa. La biodisponibilidad oral de apixabán es de un 60% en la dosis de 2,5 mg y 50% a dosis de hasta 10 mg. Las concentraciones máximas se obtienen tras 3-4 horas después de la ingesta. En su eliminación interviene la vía renal (27%), la excreción hepatobiliar (2,5%) y la vía fecal (56%)^{86,87}.

El estudio ENGAGE AF-TIMI⁴³ evidenció que edoxabán (Lixiana®) a dosis de 60mg no fue inferior a warfarina en la prevención de ictus y embolia sistémica. Además, demostró una reducción significativa en la hemorragia intracraneal y otros tipos de hemorragia comparado con warfarina. Edoxabán fue aprobado por la EMA el 19 de junio de 2015. Edoxabán es un inhibidor potente y directo y reversible del factor Xa unido al coágulo, así como la protrombinasa. Presenta una biodisponibilidad oral aproximada de un 62%. La concentración plasmática máxima se alcanza de la primera y segunda hora después de la ingesta. La eliminación sigue se produce a través de la vía urinaria (50%) y hepatobiliar^{88,89}.

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Diabetes mellitus	23%	40%	25%	36%
Aclaramiento creatinina 30-50ml/min	19%	21%	15%	19%
Edad >75 años	40%	44%	31%	40%
Ictus o accidente isquémico transitorio previo	20%	52%	19%	28%
Insuficiencia cardiaca	32%	63%	35%	57%
Hipertensión arterial	79%	91%	87%	94%
CHASDS2	2,1	3,5	2,1	2,8
HAS-BLED> o igual a 3	10%	63%	23%	46%

Tabla 15. Características los pacientes incluidos en los ensayos pivotaes. Adaptado de Selecting the best anticoagulant treatment for patients with atrial fibrillation and diabetes or chronic kidney disease: the role of rivaroxaban. Cepeda JM et al. Rev Esp Cardiol Supl. 2020;19(A):39-45

Respecto al rivaroxabán cabe matizar un aspecto. Se han publicado muchos estudios en sujetos con FA no valvular y diabetes mellitus tratados con rivaroxabán, todos ellos acordes al ensayo clínico pivotal. Pero además demostraron una reducción significativa del 25% de los eventos cardiovasculares, del 63% en los eventos adversos mayores de las extremidades (amputaciones, revascularizaciones endovasculares y quirúrgicas), del 17% en el riesgo de lesión renal aguda, y del 18% en el riesgo de enfermedad renal terminal o necesidad de diálisis.^{90,91,92,93}.

Por todo lo expuesto hasta el momento, se considera que esta tesis tiene especial interés, ya que no hay revisiones ni ensayos realizados con pacientes con ERC avanzada y hasta el momento existe mucha controversia con el ajuste posológico en estos pacientes.

Así pues, la European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in patients with Atrial Fibrillation 2021 propone y describe el siguiente ajuste acorde a la función renal:

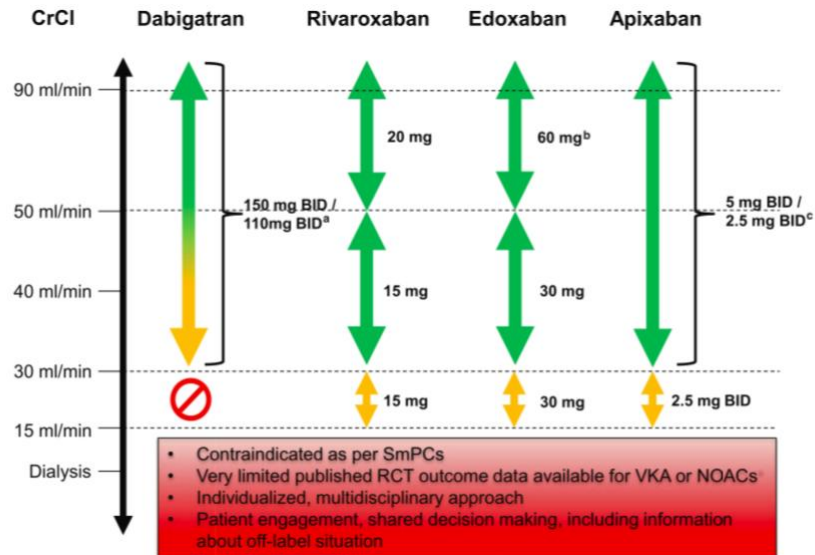


Figura 9. EHRA practical Guide 2021. Steffel J, et al. Europace (2021) 00,1-65

a) dos veces al día en pacientes con alto riesgo de sangrado (por ejemplo síndromes mieloproliferativos (SmPCSs) b) reducir la dosis si presentan peso <60Kg c) 2,5mg dos veces al día si tienen dos de estos tres parámetros: edad mayor o igual a 80 años, peso menor o igual a 60kg, creatinina mayor o igual a 1,5mg/dl.

1.3.3 Niveles plasmáticos de los anticoagulantes orales de acción directa

La bibliografía en este punto es muy escasa. La única referencia a esta información tratada en las guías se menciona en la Guía EHRA (European Heart Rhythm Association) 2021.

Dicha guía hace referencia a que la actividad anticoagulante de los ACODs se puede medir a través de una determinación específica descrita en ensayos desarrollados para la cuantificación de sus niveles plasmáticos^{93,94,95}. La cromatografía líquida-espectrometría de masas puede cuantificar directamente la concentración plasmática de los anticoagulantes orales. Es un método muy sensible y específico por lo que se considera el gold estándar para la medición de las concentraciones plasmáticas⁹⁶. Sin embargo, requiere una tecnología muy costosa y personas capacitadas para su utilización.

En los fármacos antiXa, la ausencia de actividad antiXa excluye niveles del fármaco prácticamente relevantes. La determinación de niveles antiXa calibrados para rivaroxabán, apixabán y edoxabán tienen una buena correlación con los niveles plasmáticos. Por ello, se observó y se correlacionó el resultado anti-Xa, tiempo de trombina diluido con los niveles por cromatografía y se observó que la correlación era buena, por lo que se expresan en ng/dl como si fueran niveles de fármaco. Para el dabigatrán, el tiempo de trombina diluida y el tiempo de ecarina muestran una relación lineal con las concentraciones de dabigatrán y son adecuados para su valoración cuantitativa^{97,98,99}.

La medición de las concentraciones de ACOD en situaciones de urgencia podría ayudar a tomar decisiones clínicas y al mejor manejo terapéutico del paciente crítico. Se realizó un estudio cuyo objetivo fue evaluar el papel de los ensayos cromogénicos anti-Xa en Urgencias en 30 pacientes con hemorragia aguda o procedimientos en el paciente crítico. Se registraron los niveles anti-Xa cuyo tiempo de obtención fue de 45,9 minutos. Los pacientes cuyos niveles de anti-Xa estaban por debajo de los 30 ng/ml, ninguno recibió complejo protombínico poniendo en relieve el papel novedoso de la determinación de los niveles de ACOD para evitar administraciones innecesarias de agentes reversores¹⁰⁰.

En otro estudio se analizaron los niveles anti-Xa en pacientes que tomaban apixabán o rivaroxabán con eventos hemorrágicos mayores. La media de los niveles anti-Xa en pacientes con sangrado y sin sangrado mayor fue similar. Sin embargo, los tratados con

apixabán que fueron tratados con agentes reversores tenían niveles más altos. Lo significativo de este estudio fue exponer que los niveles de fármacos como tal no sólo eran el factor que estaba asociado a mayor probabilidad de sangrado si no que fue una edad mayor a 80 años, sobredosificaciones y niveles moderados de anti-Xa (100-300ng/dl) para rivaroxabán los que se asociaban a mayor posibilidad de sangrado¹⁰¹.

Los niveles óptimos valle de cada anticoagulante definidos por la European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation son los siguientes: para dabigatrán 28-215 ng/dl, para apixabán 34-230 ng/dl, para edoxabán 12-43 ng/dl, para rivaroxabán 12-137 ng/dl.

	Dabigatrán	Apixabán	Edoxabán	Rivaroxabán
Niveles pico (2-3 horas tras ingesta)	52-383	69-321	101-288	178-343
Niveles valle	28-215	34-230	12-43	12-137

Tabla 16. Adaptado desde EHRA practical Guide 2021. Steffel J, et al. Europace (2021) 00,1-65. Niveles plasmáticos en el pico (2-3 horas post ingesta) y en el valle (previo a la toma próxima) de los anticoagulantes orales.

Generalmente no se recomienda la monitorización de los niveles farmacológicos de los ACOD para guiar la terapia ya que no existen rangos terapéuticos como tales y ningún ensayo prospectivo ha evaluado su utilidad. Sin embargo, la EHRA ha establecido que medir dichos niveles podría ser útil en situaciones de emergencia (hemorragia potencialmente grave o cirugía urgente) o bien en determinados casos especiales como son los pacientes con bajo peso, pacientes con neoplasia activa o bien con interacciones farmacocinéticas entre los fármacos utilizados de forma concomitante.

No todos los centros hospitalarios pueden disponer de esta técnica para la medición de los niveles plasmáticos por su alto coste. Además, como se ha visto con anterioridad, el valor numérico de los niveles plasmáticos óptimos varía mucho dentro del intervalo,

desconociendo en la actualidad si esto influye en el grado de anticoagulación. Es por ello que hay que considerar siempre el estado de la función renal del paciente y las probables interacciones farmacológicas que pueda haber¹⁰².

Por todo ello, creemos adecuado analizar si el ajuste posológico de los ACOD en base a la fórmula de CG, tal y como dicen las guías, y por CKD-EPI, tal y como se utiliza de manera frecuente en la práctica clínica, se correlaciona con los niveles óptimos de anticoagulante oral directo en plasma ya que dicha cuestión no ha sido estudiada hasta el momento. De la misma manera sería de interés analizar dicha correlación con el resto de las fórmulas que se pueden utilizar en la actualidad, como aquellas que incluyen la cistatina C para su cálculo o las nuevas fórmulas como FAS, EKFC o Rule.

1.4 HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La estimación del FG mediante la fórmula CKD-EPI es la que se utiliza en la práctica clínica habitual y la que recomiendan las distintas sociedades científicas. Se utiliza preferentemente respecto a CG dado que ésta sobrestima la función renal en aproximadamente un 10%. Por otra parte, la dificultad de disponer del peso del paciente para el cálculo de la fórmula de CG, así como la facilidad por parte de los laboratorios de facilitar de forma automática la edad y sexo para la ecuación de CKD-EPI, hace que en la clínica se utilice esta última ecuación para el ajuste de fármacos, entre ellos para los ACOD.

En los ensayos clínicos de eficacia y seguridad de los ACOD (apixabán, rivaroxabán, dabigatrán y edoxabán) la estimación de la función renal se realizó mediante la fórmula CG, y es como deberían hacerse los ajustes de los ACOD. Además, de los estudios pivotaes fueron excluidos los pacientes con ERC avanzada, y los pacientes con ERC (FG estimado $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ no han superado el 25 % en los ensayos pivotaes. Hay que añadir que en el caso del apixaban, para el ajuste de dosis, se utilizaron otras variables como la creatinina, el peso y la edad; respecto al dabigatrán el ajuste de dosis se hizo en relación al riesgo de sangrado y no a la función renal. Una vez consideradas estas premisas, en la actualidad se ha generado mucha controversia en relación al ajuste de dosis en pacientes con ERC avanzada y hasta la actualidad, no existen estudios científicos sólidos que generen una respuesta a esta controversia.

La incidencia y prevalencia de la FA va en ascenso en la población general, y la aparición de ERC en estos pacientes vienen unidas, ya que ambas entidades poseen una relación bidireccional: la FA favorece el progreso de la enfermedad renal crónica y el referir ERC predispone a la aparición de una fibrilación auricular. Así pues, estos pacientes son cada día más frecuentes tanto en los Servicios de Urgencias como en las consultas de Hematología, Nefrología y Cardiología. Por ello, es fundamental realizar el análisis del ajuste posológico según las distintas ecuaciones ya que la pauta administrada puede ser diferente y de ello depende los efectos secundarios que pueden aparecer, entre los más graves, la aparición de eventos hemorrágicos o trombóticos importantes. Si no existiese variabilidad entre las fórmulas, la posología y la concentración plasmática del fármaco, habría que estudiar otras variables que podrían estar relacionadas.

Hasta la fecha, no hay datos sólidos publicados, lo que motiva el interés de realizar esta tesis. Por lo tanto, la hipótesis de trabajo es que no existe una correlación perfecta entre la fórmula de CG y la ecuación de CKD-EPI y ello puede dar lugar a infra o dosificación de los ACOD cuando se usa la ecuación de CKD-EPI.

1.5 OBJETIVOS

A continuación se especifican los objetivos principales y secundarios de esta tesis.

OBJETIVOS PRINCIPALES:

- Analizar si la pauta de dosificación prescrita de ACOD en la práctica clínica diaria en pacientes con ERC ($\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) está acorde con la pauta de dosificación descrita en la ficha técnica (grado de cumplimiento de la pauta de ficha técnica). Se analizará el % de concordancia.

Este objetivo se establece porque en la práctica clínica los informes de laboratorio reportan la ecuación de CKD-EPI, tal y como sugieren las sociedades científicas, y en cambio, la dosificación de los ACOD en los ensayos pivotaes se hizo según la fórmula de CG o a una mezcla de peso, creatinina y edad en el caso de apixabán.

- Determinar si los niveles de anti Xa calibrados (apixabán, rivaroxabán, exoxabán) y antitrombina (dabigatrán) en los pacientes del estudio (pacientes con FA, ERC y $\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) están en rango. Ello ayudará a conocer si la pauta de prescripción realizada en base a las recomendaciones de ficha técnica y práctica clínica muestra es adecuada por presentar niveles en rango de eficacia anticoagulante o no (infradosificación o sobredosificación). De esta manera se podrá determinar si la prescripción de estos fármacos por ficha técnica permite unos niveles adecuados en sangre de anti-Xa o inhibidor de la trombina.

OBJETIVO SECUNDARIO

- Analizar si la dosificación pautaada puede variar utilizando distintas medidas de la función renal, calculando el grado de concordancia entre CG y otras ecuaciones (ecuación de MDRD, CKD-EPI, CKD-EPIcistatina, CKD-EPI creatinina-cistatina,)
- Analizar el grado de concordancia de las nuevas ecuaciones, la mayoría de ellas poco utilizadas, como FAS creatinina (FAScr), FAS cistatina C (FAScc), FAS creatinina-cistatina (FAScrcc), ecuación de Rule MC, EKFC creatinina (EKFCcr), EKFC cistatina C (EKFCcc) respecto a CG.

2- METODOLOGÍA

Es un estudio de base hospitalaria, de recogida transversal, donde los pacientes con ERC y FA no valvular tratados con un ACOD van ser estudiados, con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Edad ≥ 18 años.
- Diagnóstico de fibrilación auricular no valvular con estimación del filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$
- Firma del consentimiento informado.
- Tratamiento con ACOD al menos 1 semana.

Criterios de exclusión:

- Cualquier paciente que no cumple los tres criterios de inclusión.

Entre los años 2018 y 2021, aquellos pacientes que acudían a consultas externas del servicio de Hematología y Hemoterapia de los hospitales Dr. Peset y Clínico de Valencia con los criterios de inclusión arriba citados se les preguntaba si querían participar en este estudio de investigación. La principal dificultad que presentaba esta fase era que estos pacientes tenían una edad avanzada por lo que, en ocasiones, no presentaban controles analíticos habituales y su participación en esta tesis se veía limitada por su capacidad funcional. Finalmente, tras estos dos años, y con la pandemia de COVID al finalizar la recogida de datos se consiguió un número total de 122 pacientes. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia (expediente dictamen 42/16) con ampliación a un segundo centro en agosto de 2020). Además, el estudio pasó por la comisión CAEPO de la Consellería de Sanitat de la Comunidad Valenciana (comisión de estudios postautorización observacional prospectivo con medicamentos. Código: BNC-DAB-2019-01).

Los 122 participantes de la tesis firmaron el consentimiento informado correspondiente. Estos pacientes ya presentan un control estricto por parte de los hematólogos, pues se trata de pacientes anticoagulados con ERC y fibrilación auricular no valvular en los que precisan al menos un control analítico anual. La participación de este estudio para esta tesis consistía en la realización de una analítica sanguínea donde se solicitaron unos

determinados parámetros que posteriormente se describirán, así como una muestra de orina de 24 horas obteniendo la albúmina y creatinina en la misma. Es importante destacar que las muestras de orina no han podido ser obtenidas en todos los pacientes, ya que muchos de los participantes presentan un deterioro funcional importante y la recogida de orina de 24 horas no podía ser recogida de forma correcta.

Se anonimizaron las muestras obtenidas de estos pacientes mediante la asignación de un número del 1 al 122 y se transcribieron todos los valores analíticos y antropométricos a una base de datos Excel para posteriormente derivar estos datos al programa estadístico SPSS statistics para MAC versión 25.0.

Respecto a la descripción de la muestra, el análisis de variables continuas se ha mostrado con la media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil según corresponda. Las variables cualitativas o categóricas se han mostrado con porcentajes.

Se realizó el análisis de la normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk (para determinar si la distribución era normal o no paramétrica). Para las variables cuantitativas con distribución normal la descripción se realizó con la media aritmética y la desviación estándar (DE), y para aquellas variables cuantitativas que presentaban una distribución no paramétrica, la descripción de la muestra se realizó con la mediana y el rango intercuartílico (p25-p75). Para las variables cualitativas, el análisis se realizó utilizando el número de pacientes (n) y el porcentaje (%).

Para medir el grado de concordancia entre las fórmulas se ha utilizado el coeficiente Kappa de Cohen.

Se analizó mediante tablas cruzadas la concordancia entre las distintas fórmulas de estimación de filtrado glomerular descritas anteriormente. Esta concordancia no se va a medir por un porcentaje de concordancia (dado que el porcentaje no considera el azar) sino que se va a analizar a través de la Kappa de Cohen (κ), una medida estadística que mide el grado de concordancia/coincidencia en que dos métodos asignan las observaciones en las mismas categorías. El coeficiente kappa debe ser mayor de 0 para que la concordancia que exista sea mayor a la esperada por el azar, siendo más concordante aquel coeficiente que sea más próximo a 1. Valores entre 0,40 y 0,75 representan una concordancia superior al azar pero de forma entre regular y buena. Valores superiores a 0,75 muestran una concordancia excelente.

En el caso concreto de las fórmulas de estimación de la tasa de filtrado glomerular, se analiza la concordancia entre CG (fórmula utilizada en los estudios pivotaes de los

anticoagulantes orales de acción directa) frente a CKD-EPI, MDRD-IV, CKD-EPI cistatina, CKD-EPI creatinina-cistatina, FAScr, FAScc, FAScrcc, EKFCcr, EKFCcc y ecuación de Rule.

A continuación, se describen las variables analizadas en el estudio que incluyen los datos antropométricos y los parámetros analíticos que forman parte de la base de datos del estudio de esta tesis:

Parámetros antropométricos de los pacientes.

- Sexo: codificado como 1 Hombre, 2 Mujer
- Edad (años)
- Edad por terciles: codificado como 1 <75, 2 75-84, 3 >84
- Peso (Kg)
- Talla (cm)
- Índice de Masa Corporal (IMC) (Kg/m^2)

Parámetros analíticos analizados en sangre en los pacientes.

- Tasa de estimación de filtrado glomerular por MDRD-IV.
- Tasa de estimación de filtrado glomerular por CKD-EPI.
- Tasa de estimación de filtrado glomerular por C-GAULT.
- Tasa de estimación de filtrado glomerular por CKD-EPI Cistatina.
- Tasa de estimación de filtrado glomerular por CKD-EPI Creatinina-Cistatina.
- Tasa de estimación de filtrado glomerular mediante FAS Creatinina.
- Tasa de estimación de filtrado glomerular mediante FAS Cistatina C.
- Tasa de estimación de filtrado glomerular mediante FAS Creatinina-Cistatina.
- Tasa de estimación de filtrado glomerular mediante Rule MC.
- Tasa de estimación de filtrado glomerular mediante EKFC Creatinina.
- Tasa de estimación de filtrado glomerular mediante EKFC Cistatina C.
- Tasa de estimación de filtrado glomerular codificado por rango en cada una de las fórmulas utilizadas: 1 <30 $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$, 2 30-50 $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$, 3 >50 $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$
- Hemoglobina
- Volumen Corpuscular Medio (VCM)
- Plaquetas

- Hierro
- Transferrina
- Ferritina
- Índice Saturación Transferrina (IST)
- Receptos Soluble de la Transferrina (RST)
- Creatinina
- Urea
- Tiempo de Protrombrina
- Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (TTPA)
- Albúmina
- Cistatina
- Niveles de apixabán. HemosIL® Liquid AntiXa
- Niveles de rivaroxabán. HemosIL® Liquid AntiXa
- Niveles de dabigatrán. HemosIL® Direct Thrombin Inhibitor Assay (DTI)
- Niveles de edoxabán. HemosIL®. HemosIL Liquid AntiXa
- Transaminasa glutámico oxalacética (GOT)
- Glutámico pirúvico transferasa (GPT)
- Gamma-glutamyl transferasa (GGT)

Otras variables registradas en la base de datos

- Posología: codificado como 1 apixabán 2,5mg cada 12 horas, 2 apixabán 5 mg cada 12 horas, 3 dabigatrán 110 mg cada 12 horas, 4 dabigatrán 15mg 1/12 horas, 5 rivaroxabán 20mg 1 /24 horas, 6 rivaroxabán 15mg 1 /24 horas, 7 edoxabán 60mg 1/24 horas
- Paciente cumplidor: codificado como 1 sí, 0 no
- Escala CHA2DS2-VASC (numérico)
- Escala-HAS-BLED (numérico)
- Riesgo sangrado: codificado como 1 sí, 0 no. Se ha codificado como riesgo sangrado HAS-BLED mayor o igual a 3.
- Niveles de fármaco en sangre en rango: codificado como 0 infradosificado, 1 niveles en rango, 2 supradosificado.
- Posología del ACOD según estimación del filtrado glomerular por CKD-EPI: 1 pauta correcta, 2 supradosificado, 3 no valorable por ajuste de otros parámetros, 4 no valorable por error en dosis.

-Posología del ACOD según estimación del filtrado glomerular por C- Gault: 0 infradosificado, 1 pauta correcta, 2 supradosificado.

El aclaramiento de creatinina (Cl. Cr) estimado de los pacientes se ha calculado mediante la fórmula Cockcroft-Gault: $[(140-\text{edad}) \times \text{peso}/(72 \times \text{Cr})] \times 0,85$ si es mujer.

La tasa de filtrado glomerular estimada se ha calculado mediante las fórmulas CKD-EPI, MDRD-4, CKD-EPI Cistatina y CKD-EPI Creatinina cistatina. A continuación, se describen (las fórmulas FAScr, FAScc, FAScrcc, RuleMC, EKFCcr, EKFCcc ya han sido descritas en el apartado 1.1.2)

MDRD-4 $[175 \times \text{creatinina sérica}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203}] \times 0,742$ si mujer $\times 1,212$ si raza negra

CKD-EPI no raza negra. HOMBRE Cr. < o igual a 0,9 $141 \times (\text{Cr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{edad}}$

Cr > 0,9 $141 \times (\text{Cr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{edad}}$

MUJER Cr < o igual a 0,7 $144 \times (\text{Cr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{edad}}$

Cr > 0,7 $144 \times (\text{Cr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{edad}}$

Cockcroft-Gault $[(140-\text{edad}) \times \text{peso}] / 72 \times \text{Cr}](\times 0.85 \text{ si mujer})$

CKD-EPI Cistatina

HOMBRE	Cist ≤ 0.8	$133 \times (\text{Cist}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{edad}}$
	Cist > 0.8	$133 \times (\text{Cist}/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{\text{edad}}$
MUJER	Cist ≤ 0.8	$133 \times (\text{Cist}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{edad}} \times 0.932$
	Cist > 0.8	$133 \times (\text{Cist}/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{\text{edad}} \times 0.932$

CKD-EPI Creatinina-Cistatina

HOMBRE	Cr≤0.9	Cy≤0.8	$135*(Cr/0.9)^{-0.207}X(Cy/0.8)^{-0.375}X0.995^{edad}$
		Cist>0.8	$135*(Cr/0.9)^{-0.207}*(Cy/0.8)^{-0.711}*0.995^{edad}$
	Cr>0.9	Cist≤0.8	$135*(Cr/0.9)^{-0.601}*(Cy/0.8)^{-0.375}*0.995^{edad}$
		Cist>0.8	$135*(Cr/0.9)^{-0.601}*(Cy/0.8)^{-0.711}*0.995^{edad}$
MUJER	Cr≤0.7	Cist≤0.8	$130*(Cr/0.7)^{-0.248}*(Cy/0.8)^{-0.375}*0.995^{edad}$
		Cist>0.8	$130*(Cr/0.7)^{-0.248}*(Cy/0.8)^{-0.711}*0.995^{edad}$
	Cr>0.7	Cist≤0.8	$130*(Cr/0.7)^{-0.601}*(Cy/0.8)^{-0.375}*0.995^{edad}$
		Cist>0.8	$130*(Cr/0.7)^{-0.601}*(Cy/0.8)^{-0.711}*0.995^{Age}$

3-RESULTADOS

3.1.- Características generales de los pacientes.

La población estudiada total es de 122 pacientes con $FG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ calculados por la fórmula CKD-EPI (tabla 17). La mediana de la edad de los pacientes fue de 81 años, mediana del peso 75Kg, estando un 52,5% de ellos entre los 75 y 84 años. Los pacientes estudiados fueron un 50% hombres y 50% mujeres. El ACOD más frecuente utilizado fue apixabán 5mg en dosis única (41% de los pacientes) seguido de apixabán 2,5mg cada 12 horas (16,4%) y dabigatrán 110mg cada 12 horas (9,8%). Un 98,4% era un buen cumplidor del tratamiento y un 66,3% de estos pacientes no presentaba un alto riesgo de sangrado (consideramos alto riesgo de sangrado HAS-BLED mayor o igual a 3) con un $CHA_2DS_2\text{-VASC}$ medio de 4 (tabla 17).

Respecto a la función renal, la mediana de los FG fue diferente según la fórmula utilizada. La media de la TFG estimada fue de $52 \text{ ml/min/1,73m}^2$ utilizando tanto MDRD-IV como CKD-EPI. Sin embargo, las cifras fueron diferentes cuando se utilizó otra fórmula. Con CG se obtuvo un aclaramiento de creatinina de 47 ml/min ; cuando se utilizaron CKD-EPI cistatina y CKD-EPI creatinina-cistatina la tasa estimada de filtrado glomerular fue de $42 \text{ ml/min/1,73m}^2$ y $49 \text{ ml/min/1,73m}^2$ respectivamente, con 10 valores perdidos.

Respecto a las fórmulas menos conocidas como FAScr, FAScc, FAScrcc, RuleMC, EKFCcr, EKFCcc, la mediana de los FG fueron $67,55 \text{ ml/min/1,73m}^2$, $63,72 \text{ ml/min/1,73m}^2$, $64,69 \text{ ml/min/1,73m}^2$, $68,37 \text{ ml/min/1,73m}^2$, $47,08 \text{ ml/min/1,73m}^2$, $34,70 \text{ ml/min/1,73m}^2$ respectivamente.

Variable	N= 122 pacientes	Valores perdidos
Edad	81[75-84]	0
Edad por terciles	<75 29 (23,8%) 75-84 64 (52,5%) >84 29 (23,8%)	
Sexo • Varón • Mujer	61 (50%) 61 (50%)	0
Peso, Kg	75 [66-82]	0
Talla, m	1,64 ±0,10	0
IMC	27,31 [25-29,4]	0
Posología	Apixabán 2,5 mg 20 (16,4%) Apixabán 5 mg 50 (41%) Dabigatrán 110mg 12 (9,8%) Dabigatrán 150mg 9 (7,4%) Rivaroxabán 20mg 12 (9,8%) Rivaroxabán 15mg 8 (6,6%) Edoxabán 60mg 2 (1,6%) Edoxabán 30mg 9 (7,4%)	0
Cumplidor de tratamiento • Si • No	120 (98,4%) 2 (1,6%)	0
Alto riesgo de sangrado • Si • No	42 (33,6%) 81 (66,3%)	0
CHA2DS2-VASC	4 [3-5]	0
HAS-BLEED	2 [1-3]	0
TFGe MDRD-IV, ml/min/1,73m2	52 [41-64,7]	0
TFGe CKD-EPI, ml/min/1,73m2	52 [39,6-62,7]	0
Cl.Cr Cockcroft-Gault, ml/min	47,2 [36,6-56,1]	0

TGFe CKD-EPI Cistatina, ml/min/1,73m2	42 [28-52]	10
TGFe CKD-EPI Creatinina-Cistatina, ml/min/1,73m2	49 [36-60]	10
TGFe Rule MC, ml/min/1,73m2	68,37 [49,45-81,17]	0
TGFe EKFC Cistatina, ml/min/1,73m2	34,70 [24,43-46,10]	10
TGFe EKFC creatinina, ml/min/1,73m2	47,08 [36,83-56,75]	0
TGFe FAS creatinina-cistatina, ml/min/1,73m2	64,69 [52,29-76,95]	10
TGFe FAS cistatina, ml/min/1,73m2	63,72 [45-97-74,92]	10
TGFe FAS creatinina, ml/min/1,73m2	67,55 [55,32-80,69]	0
Hemoglobina, g/dL	13,1 [11,9-14,05]	1
Volúmen Corpuscular Medio, fL	94 [89,9-98]	0
Plaquetas,mcL	148.500 [23.075-219.250]	0
Hierro, microg/dL	67 [49,7-89]	4
Transferrina ,mg/dL	254,50 [222,75-299,25]	4
Ferritina,ng/ml	55 [23-112,5]	5
Índice Saturación Trsferrina, %	20,15 [14,85-28,85]	4
Receptor Soluble Transferrina, mg/L	1,9 [1,5-2,1]	87
Creatinina,mg/dL	1,16 [0,96-1,37]	0
Urea, mg/dL	57,50 [44-68]	0
Tiempo Protrombina,seg	1,21 [1,13-1,30]	5
TTPA, ratio	1,06 [1-1,19]	5
Albúmina, g/dL	4,1 [3,9-4,3]	3
Cistatina, mg/L	1,46 [1,23-1,97]	10
Creatinina Orina 24 horas, mg	816 [264,8-1146]	39
Albúmina orina 24 horas, mg	27 [13,5-81,5]	100

GOT,UI/L	22 [17,25-25]	6
GPT,UI/L	16 [12-20]	5
GGT, UI/L	30,5 [22-51,25]	8

Tabla 17. Tabla descriptiva con medias, medianas, desviación estándar y rango intercuartil de las variables cuantitativas así como el porcentaje de las variables cualitativas de todas las variables estudiadas.

3.2 Concordancia entre dosificación prescrita de ACOD en la práctica clínica diaria y la pauta de dosificación descrita en la ficha técnica.

En la tabla 18 se compara la TFG por tramos mediante CKD-EPI (utilizada en la práctica clínica habitual) frente al aclaramiento de creatinina calculado por la fórmula CG (ecuación utilizada en los estudios pivotaes), a los 122 pacientes del estudio, resultando un coeficiente de concordancia (Kappa) de 0,71 por lo que existe buena concordancia entre ambas fórmulas, objetivo principal a estudio de esta tesis. Por lo tanto, coincidían los tramos de filtrados glomerulares calculados por ambas fórmulas en un 71,4% de los pacientes que presentaban una tasa de filtrado glomerular $<30\text{ml/min/1,73m}^2$, un 62,9% pacientes con un FG entre 30 y 50 ml/min/1,73m^2 y un 91,3% con un FG $>50\text{ml/min/1,73m}^2$. Estos resultados demuestran un porcentaje de concordancia considerable entre ambas fórmulas en los tres tramos de FG .

		CG <30	CG 30-50	CG >50	TOTAL
TFGe CKD-EPI (tramos)	<30	10 (71,4%)	1 (1,6%)	0 (0%)	11 (9%)
	30-50	4 (28,6%)	39 (62,9%)	4 (8,7%)	47 (38,5%)
	>50	0 (0%)	22 (35,5%)	42 (91,3%)	64 (52,5%)

$\kappa=0,71$ (IC 95% 0,608-0,814) con $p<0,0001$

Tabla 18. Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por CKD-EPI (ml/min/1,73m^2) y CG por tramos (ml/min).

3.3 Concordancia de CG frente a otras ecuaciones de estimación de FG.

A continuación, se comparan otras ecuaciones frente al aclaramiento de creatinina calculado por CG.

En la tabla 19 se compara la tasa de filtrado glomerular por tramos mediante MDRD-4 frente al aclaramiento de creatinina calculado por la fórmula CG, en los 122 pacientes del estudio, resultando un coeficiente de concordancia (Kappa) de 0,617 por lo que existe buena concordancia entre ambas fórmulas. En el caso de la comparación de ambas fórmulas, observamos que para filtrados calculados con ambas fórmulas coincidentes por debajo de 30 ml/min/1,73m², sólo se encuentra el 42,85% de los pacientes (<50%). Sin embargo es a partir de filtrado mayor de 30ml/min/1,73m² cuando más pacientes (mayor porcentaje) son concordantes. En concreto, un 53,23% de los pacientes con FG entre 30-50 ml/min/1,73m² y un 93,48% de los pacientes con FG > 50ml/min/1,73m² presentan tramos coincidentes por ambas fórmulas.

		CG <30	CG 30-50	CG >50	TOTAL	
TFGe	MDRD-IV(tramos)	<30	6 (42,85%)	1 (1,61%)	0 (0%)	7 (5,7%)
		30-50	8 (57,15%)	33 (53,23%)	3 (6,52%)	44 (36,1%)
		>50	0 (0%)	28 (45,16%)	43 (93,48%)	71(58,20%)

$$\kappa=0,617 \text{ (IC 95\% 0,508-0,725) } P<0,0001$$

Tabla 19. Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por MDRD-IV (ml/min/1,73m²) y CG por tramos (ml/min).

En la tabla 20 se compara la tasa de filtrado glomerular por tramos mediante CKD-EPI cistatina frente al aclaramiento de creatinina calculado por la fórmula CG. Se obtiene un coeficiente kappa de 0,543 por lo que existe una concordancia entre regular y buena entre ambas fórmulas. Las coincidencias entre ambas fórmulas por tramos es del 100% en aquellos pacientes con FG por debajo de 30 ml/min/1,73m², 52,7% en aquellos pacientes con FG entre 30 y 50 ml/min/1,73m² y 54,3% en pacientes con FG >50ml/min/1,73m².

		CG <30	CG 30-50	CG >50	TOTAL
TFGe por CKD-EPI cistatina (tramos)	<30	11 (100%)	19 (34,5%)	3 (6,5%)	33 (29,5%)
	30-50	0 (0%)	29 (52,7%)	18 (39,1%)	47 (42%)
	>50	0 (0%)	7 (12,7%)	25 (54,3%)	32 (28,6%)

$$\kappa=0,543 \text{ (IC 95\% 0,419-0,667) } p<0,001$$

Tabla 20. Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por CKD-EPI cistatina (ml/min/1,73m²) y CG por tramos (ml/min).

En la tabla 21 observamos la comparación de la tasa de filtrado glomerular por tramos calculada mediante CKD-EPI creatinina-cistatina frente al aclaramiento de creatinina calculado por la fórmula CG. De esta comparación se obtiene un coeficiente de concordancia kappa de 0,686 presentando así buena concordancia entre ambas fórmulas. Se observa coincidencia entre ambas fórmulas por tramos del 81,8% en aquellos pacientes con FG por debajo de 30 ml/min/1,73m², 61,8% en aquellos pacientes con FG entre 30 y 50 ml/min/1,73m² y 82,6% en pacientes con FG >50ml/min/1,73m².

		CG <30	CG 30-50	CG >50	TOTAL
TGFe por CKD-EPI creatinina-cistatina (tramos)	<30	9 (81,8%)	4 (7,3%)	0 (0%)	13 (11,6%)
	30-50	2(18,2%)	34 (61,8%)	8 (17,4%)	44 (39,3%)
	>50	0 (0%)	17 (30,9%)	38 (82,6%)	55 (49,1%)

$$\kappa=0,686 \text{ (IC 95\% 0,573-0,799) } p<0,001$$

Tabla 21. Tabla cruzada: Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por CKD-EPI creatinina-cistatina (ml/min/1,73m²) y CG por tramos (ml/min).

3.3.1 Concordancia de las ecuaciones poco utilizadas como FAScr, FAScc, FAScrcc, ecuación de Rule MC, EKFCcr , EKFCcc respecto a CG.

A continuación, desde la tabla 22 hasta la tabla 27 se va a estudiar la concordancia de las fórmulas FAScr, FAScc, FAScrcc, EKFCcr, EKFCcc y ecuación de Rule respecto a CG; fórmulas poco utilizadas pero que forman parte del estudio de esta tesis, para ver si se podrían tener en cuenta y ser utilizadas de forma más habitual en el ajuste posológico de los ACOD.

		CG <30	CG 30-50	CG >50	TOTAL
TGFe por Rule MC (tramos)	<30	6 (42,85)	0 (0%)	0 (0%)	6 (4,90)
	30-50	8 (57,15%)	17 (27,87%)	0 (0%)	25 (20,5%)
	>50	0 (0%)	44 (72,13%)	47 (100%)	91 (74,6%)

$$\kappa=0,536 \text{ (IC 95\% 0,420-0,651) } p<0,001$$

Tabla 22. Tabla cruzada: Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por Rule MC (ml/min/1,73m²) y CG por tramos (ml/min).

Como se observa en la tabla anterior, (22) la concordancia entre la ecuación Rule MC y CG es entre regular y buena, pues posee un índice kappa de 0,536 . Como ya se ha comentado, valores comprendidos entre 0,40 y 0,75 representan una concordancia superior al azar pero de forma no de forma excelente. Se obtiene una coincidencia entre ambas fórmulas por tramos de FG del 42,85% de pacientes por debajo de 30 ml/min/1,73m², 28,87 % en aquellos pacientes con FG entre 30 y 50 ml/min/1,73m² y 100% en pacientes con FG > 50ml/min/1,73m².

En la tabla 23 se observa una concordancia escasa de CG frente a FAScr , pues presenta un índice kappa de 0,371. Como puede observarse, las coincidencias entre FG por tramos de ambas fórmulas es muy bajo por debajo de 30 ml/min/1,73m² y en pacientes con FG entre 30 y 50 ml/min/1,73m². En concreto, sólo un 14,28% de los pacientes presentaba

una concordancia entre ambas fórmulas en el tramo por debajo de 30 ml/min/1,73m², 9,83 % con FG entre 30 y 50 ml/min/1,73m² y 100% en pacientes con FG superior a 50ml/min/1,73m².

		CG <30	CG 30-50	CG >50	TOTAL
TGFe por FAScr	<30	2 (14,28)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,64%)
	30-50	11 (78,58%)	6 (9,83%)	0 (0%)	17 (13,93%)
	>50	1 (7,14%)	55 (90,17%)	47 (100%)	103 (84,43%)

$$\kappa=0,371 \text{ (IC 95\% 0,257-0,485) } p<0,001$$

Tabla 23. Tabla cruzada: Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por FAScr (ml/min/1,73m²) y CG por tramos (ml/min).

Como se puede observar en la tabla inferior (Tabla 24), la concordancia entre FAScc y CG también es escasa, presentando una índice kappa de 0,412. Sólo un 9,1% de pacientes presenta una concordancia entre ambas fórmulas en el tramo inferior a 30 ml/min/1,73m², 35,19% en el tramo entre 30 y 50 ml/min/1,73m² y 87,23% en el tramo de FG >50ml/min/1,73m².

		CG <30	CG 30-50	CG >50	TOTAL
TGFe por FAScc	<30	1 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,89%)
	30-50	10 (90,9%)	19 (35,19%)	6 (12,77%)	35 (31,25%)
	>50	0 (0%)	35 (64,81%)	41 (87,23%)	76 (67,86%)

$$\kappa=0,412 \text{ (IC 95\% 0,288-0,536) } p<0,001$$

Tabla 24. Tabla cruzada: Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por FAScc (ml/min/1,73m²) y CG por tramos (ml/min).

En la tabla 25, observamos la concordancia por tramos de FG entre FAScrcc y CG . Presenta una concordancia escasa, al igual que FAScc y FAScr, pues posee un índice Kappa es de 0.387. Ningún paciente obtuvo una coincidencia en el tramo inferior a 30 ml/min/1,73m² (0%), sólo un 20,37% de pacientes concidieron en el tramo entre 30 y 50 ml/min/1,73m² y 87,23% en el tramo de FG >50ml/min/1,73m².

		CG <30	CG 30-50	CG >50	TOTAL
TGFe por FAScc (tramos)	<30	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	30-50	11 (100%)	11 (20,37%)	1 (2,13%)	23 (20,5%)
	>50	0 (0%)	43 (79,63%)	46 (97,87%)	89 (79,5%)

$\kappa=0,387$ (IC 95% 0,285-0,489) $p<0,001$

Tabla 25. Tabla cruzada: Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por FAScrcc (ml/min/1,73m²) y CG por tramos (ml/min).

Como se muestra en la siguiente tabla, la concordancia entre CG y EKFCcr es excelente, pues presenta un índice kappa de 0,802, siendo la fórmula que mayor concordancia presenta frente a CG.

		CG <30	CG 30-50	CG >50	TOTAL
TGFe por EKFCcr (tramos)	<30	13 (92,86%)	4 (6,56%)	0 (0%)	17 (13,93%)
	30-50	1 (7,14%)	46 (75,41%)	6 (12,77%)	53 (43,44%)
	>50	0 (0%)	11 (18,03%)	41 (87,23%)	52 (42,63%)

$\kappa=0,802$ (IC 95% 0,718-0,886) $p<0,001$

Tabla 26. Tabla cruzada: Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por EKFCcr (ml/min/1,73m²) y CG por tramos (ml/min).

Se puede observar que un 92,86% de pacientes presentan coincidencia entre ambas fórmulas en el tramo de $FG < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Un 75,41% de pacientes coincidieron en el tramo entre 30 y 50 ml/min/1,73m^2 y 87,23% en el tramo de $FG > 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Sin embargo, la concordancia entre EKFCcc y CG es escasa, puesto que presenta un índice Kappa de 0,460 (ver tabla 27).

		CG <30	CG 30-50	CG >50	TOTAL
TGFe por EKFCcc (tramos)	<30	11 (100%)	24 (44,45%)	4 (8,51%)	39 (34,82%)
	30-50	0 (0%)	29 (53,70%)	28 (59,58%)	57 (50,9%)
	>50	0 (0%)	1 (1,85 %)	15 (31,91%)	16(14,28%)

$$\kappa=0,460 \text{ (IC 95\% } 0,348\text{-}0,572\text{) } p<0,001$$

Tabla 27. Tabla cruzada: Tabla cruzada: Concordancia entre el filtrado glomerular estimado por EKFCcc (ml/min/1,73m^2) y CG por tramos (ml/min).

Un 100% de pacientes presentan coincidencia entre ambas fórmulas en el tramo de $FG < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, pero un 53,70% de pacientes coincidieron en el tramo entre 30 y 50 ml/min/1,73m^2 y sólo un 31,9% en el tramo de $FG > 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

3.3.2 Resumen de los resultados obtenidos para el estudio de concordancia entre las fórmulas estudiadas correspondiente a los objetivos secundarios.

Las diez tablas cruzadas anteriores donde se comparan las TFGs mediante las distintas fórmulas frente a CG dan como resultado distintas concordancias frente a ésta última, todas ellas con un p valor $<0,05$ por lo que son los resultados estadísticamente significativos.

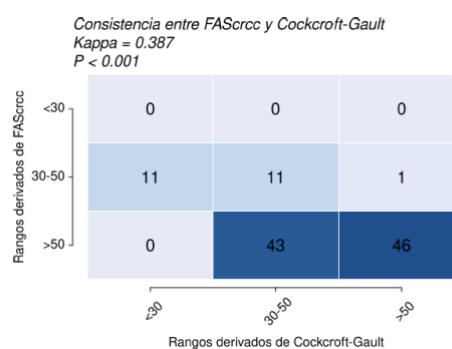
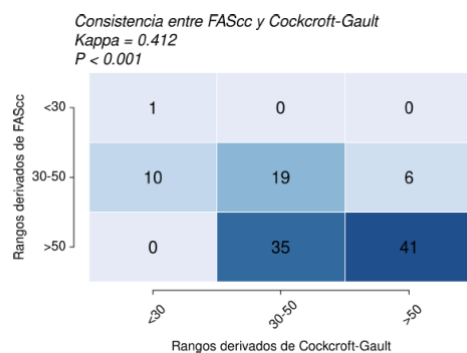
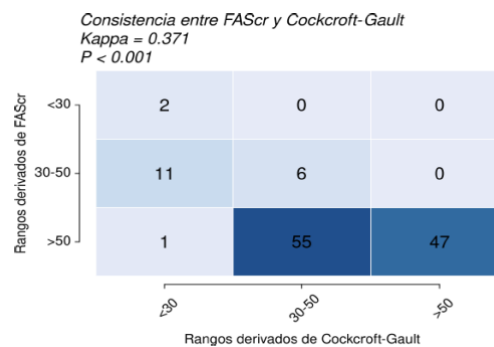
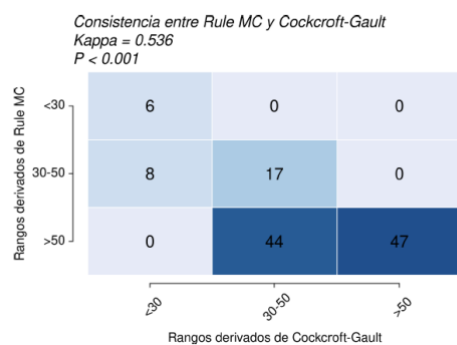
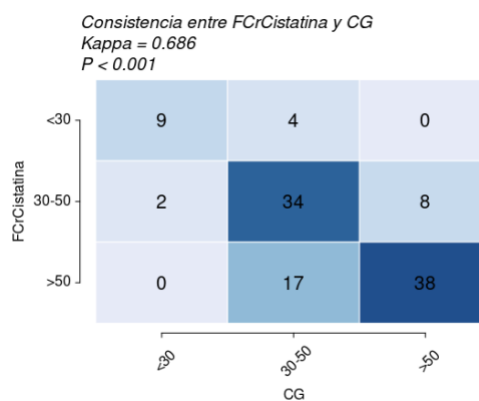
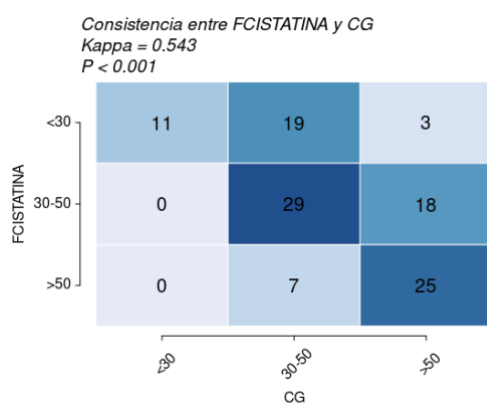
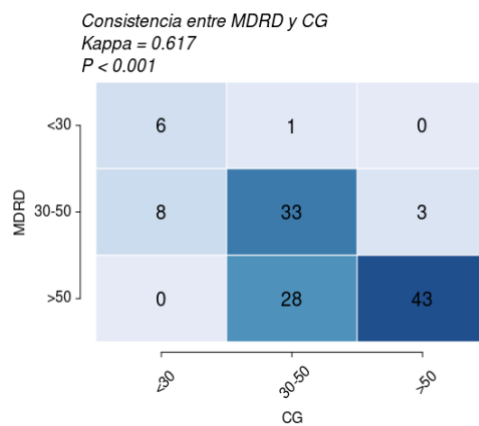
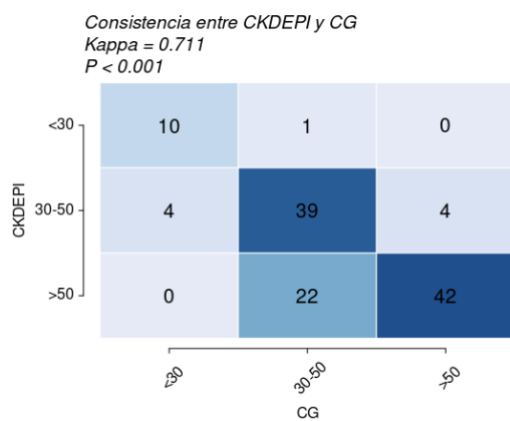
La fórmula que mayor concordancia presenta frente a CG es EKFCcr, seguida de CKD-EPI, la cual es la más utilizada en la práctica clínica habitual.

Las fórmulas conocidas como MDRD-IV CKD-EPIcistatina y CKDP-EPIcreatininacistatina presentan también buena concordancia, con un porcentaje muy elevado de pacientes coincidentes en el tramo inferior de 30 ml/min/1,73m^2 y en el tramo de FG entre 30 y 50 ml/min/1,73m^2 .

De forma gráfica, en la figura número 10 que aparece a continuación, se muestra el número de pacientes que presenta concordancia en cada uno de los tramos de filtrado glomerular; es decir, el número de pacientes que presenta un filtrado dentro del rango referido tanto por cálculo de CG como por el resto de fórmulas estudiadas.

Dentro de las fórmulas poco utilizadas, la fórmula EFKCcr frente a CG (ecuación utilizada en los estudios pivotaes de los ACOD) presenta una coincidencia muy buena en el tramo de $\text{FG} < 30\text{ ml/min/1,73m}^2$ (92,86% de pacientes). De los 17 pacientes que presentaba un $\text{FG} < 30\text{ ml/min/1,73m}^2$, 13 de ellos coincidieron en el tramo calculado por ambas fórmulas. Sin embargo, la concordancia Rule MC, FAScr, FAScc y FAScrcc era escasa, sobre todo en los tramos de $\text{FG} < 30\text{ ml/min/1,73m}^2$ y FG entre 30 y 50 ml/min/1,73m^2 .

Estos datos son muy importantes, puesto que forman parte de la respuesta a los objetivos secundarios planteados en esta tesis y serán comentados en el apartado de la discusión.



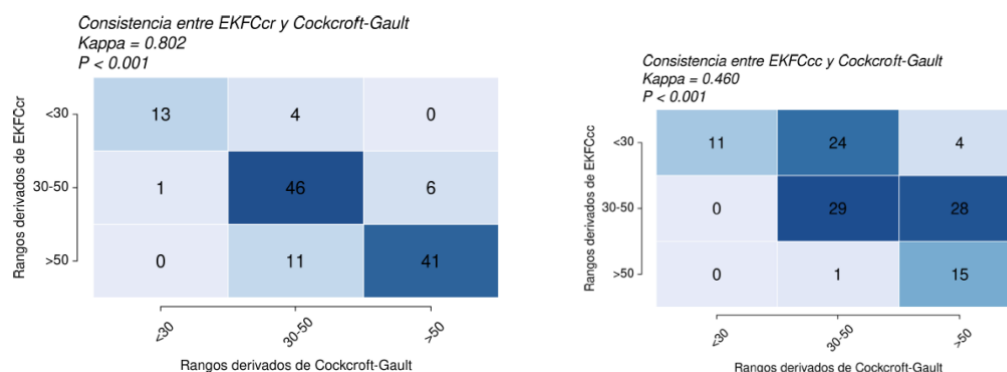


Figura 10. Tablas cruzadas con el número de pacientes que presentan concordancia entre CG y MDRD-IV,CKD-EPI, CKD-EPI cistatina, CKD-EPI creatinina-cistatina, FAScr, FAScc, FAScrcc, EKFCcr, EKFCcc en cada uno de los tramos de FG calculado por estas fórmulas.

En la tabla siguiente (28) se describen los coeficientes Kappa de todas las fórmulas estudiadas frente a CG, mostrando que EKFCcr es la que presenta mayor concordancia frente a CG, seguida de CKD-EPI. Las fórmulas FAScr ,FAScc,FAScrcc y EKFCcc son las fórmulas que presentan menor concordancia respecto a CG.

Fórmulas TFGe	Coeficiente Kappa
CG-CKD-EPI	0,71
CG-MDRD-IV	0,617
CG-CKD-EPI Cistatina	0,543
CG-CKD-EPI Creatinina-Cistatina	0,686
CG-RuleMC	0,536
CG-FAScr	0,371
CG-FAScc	0,412
CG-FAScrcc	0,387
CG-EKFCcr	0,802
CG-EKFCcc	0,460

Tabla 28. Coeficientes kappa entre las distintas fórmulas de estimación de la función renal comparadas con CG.

3.4 Niveles de anti Xa calibrados (apixabán, rivaroxabán, exoxabán) y antitrombina (dabigatrán) en los pacientes del estudio y su correlación con la función renal.

En las siguientes tablas (29-33) se va a mostrar qué porcentaje de pacientes se encuentran dentro de rango, infradosificados o sobredosificados en función de la fórmula de estimación de filtrado glomerular mediante CKD-EPI, CKD-EPI cistatina, CKD-EPI creatinina-cistatina, MDRD-IV, CG y los niveles de fármaco medidos en sangre periférica.

Cabe destacar en este análisis que, en todas las fórmulas nombradas anteriormente, más de un 70% de los pacientes del estudio se encuentran con una dosificación correcta, siendo la fórmula de CKD-EPI cistatina y CKD-EPI creatinina-Cistatina la que mayor porcentaje de pacientes muestra una dosificación correcta, sobre todo en aquellos pacientes que presentan filtrado entre 30-50 ml/min y <30 ml/min/1,73m². Es importante también comentar que, dentro de los niveles fuera de rango, se ha observado que la sobredosificación es más frecuente que la infradosificación. La fórmula de estimación de FG en la que se mostró más sobredosificación fue la MDRD-IV.

		CG <30	CG 30-50	CG >50	TOTAL
Niveles de fármaco	Infradosificación	0 (0%)	3 (4,8%)	1 (2,2%)	4 (3,3%)
	Niveles dentro de rango	12(85,7%)	52 (83,9%)	39 (84,8%)	103 (84,4%)
	Sobredosificación	2(14,3%)	7 (11,3%)	6 (13%)	15 (12,3%)

Tabla 29. Niveles correctos de fármaco relacionados con el Cl. Cr por tramos calculado por CG.

		MDRD<30	MDRD 30-50	MDRD>50	TOTAL
Niveles de fármaco	Infradosificación	0 (0%)	2 (4,5%)	2 (2,8%)	4 (3,3%)
	Niveles dentro de rango	5(71,4%)	37 (84,1%)	61 (85,9%)	103 (84,4%)
	Sobredosificación	2(28,6%)	5 (11,4%)	8 (11,3%)	15 (12,3%)

Tabla 30. Niveles correctos de fármaco relacionados con TFG por tramos calculado por MDRD.

		CKD-EPI<30	CKD-EPI30-50	CKD-EPI>50	TOTAL
Niveles de fármaco	Infradosificación	0 (0%)	2 (4,3%)	2 (3,1%)	4 (3,3%)
	Niveles dentro de rango	9(81,8%)	39 (83%)	55 (85,9%)	103 (84,4%)
	Sobredosificación	2(18,2%)	6 (12,8%)	7 (10,9%)	15 (12,3%)

Tabla 31. Niveles correctos de fármaco relacionados con la TFG por tramos calculado por CKD-EPI.

		CKD-EPIcist <30	CKD-EPIcist 30-50	CKD-EPIcist >50	TOTAL
Niveles de fármaco	Infradosificación	0 (0%)	1 (2,1%)	2 (6,3%)	3 (2,7%)
	Niveles dentro de rango	30(90,9%)	39 (83%)	27 (84,4%)	96 (85,7%)
	Sobredosificación	3(9,1%)	7 (14,9%)	3 (9,4%)	13 (11,6%)

Tabla 32. Niveles correctos de fármaco relacionados con la TFG por tramos calculado por CKD-EPI Cistatina.

		CKD-EPIcr-cist <30	CKD-EPIcr-cist 30-50	CKD-EPIcr-cist >50	TOTAL
Niveles de fármaco	Infradosificación	0 (0%)	1 (2,3%)	2 (3,6%)	3 (2,7%)
	Niveles dentro de rango	12(92,3%)	36 (81,8%)	48 (87,3%)	96 (85,7%)
	Supradosificación	1(7,7%)	7 (15,9%)	5 (9,1%)	13 (11,6%)

Tabla 33. Niveles correctos de fármaco relacionados con la TFG por tramos calculado por Creatinina-Cistatina.

En resumen, las tablas muestran que el riesgo de infradosificación en cualquiera de las fórmulas estudiadas es mínimo. No obstante, el riesgo de sobredosificación no es despreciable. En concreto, la ecuación CKD-EPI que es la que se utiliza en la práctica clínica habitual, presenta una sobredosificación en el 18,2% de los pacientes con $FG < 30$ ml/min/1,73m², un 12,8% de los pacientes con FG entre 30 y 50 ml/min/1,73m² y un 10,9% de los pacientes con $FG > 50$ ml/min/1,73m².

En las tablas siguientes (34-37) se muestra el número de pacientes que presentan una dosificación correcta, infradosificados y sobredosificados respecto a cada fármaco y fórmula de estimación de filtrado glomerular de CG, CKD-EPI, CKD-EPI Cistatina, CKD-EPI Creatinina-Cistatina y MDRD-IV.

En el caso de apixabán (tabla 34), se estudiaron 70 pacientes y se puede observar como la mayor parte de los pacientes están correctamente dosificados en las 5 fórmulas utilizadas, siendo la infradosificación un hallazgo nulo es éstos, pues no se encuentra ninguna de ellos mal dosificado con ninguna de las fórmulas estudiadas. La dosificación errónea de estos pacientes se centra, aunque en un porcentaje muy pequeño, en la sobredosificación. Además, tanto por la ecuación CG como por CKD-EPI el número de paciente correctamente dosificados es el mismo, en porcentaje corresponde al 94,28%.

Apixabán	C. Gault	CKD-EPI	CKD-EPI Cistatina	CKD-EPI Cr-Cistatina	MDRD-IV
Infradosificación	0	0	0	0	0
Dosis correcta	66	66	62	62	66
Sobredosificación	4	4	4	4	4

Tabla 34. Número de pacientes con pauta de apixabán infradosificada, dosis correcta o sobredosificados según las distintas fórmulas de estimación de filtrado glomerular.

Respecto al rivaroxabán (tabla 35), tras estudiar 20 pacientes vemos también que la mayor parte de éstos están correctamente dosificados en cualquier fórmula utilizada. Las ecuaciones de CG y CKD-EPI volvieron a mostrar, igual que con el apixabán, un número idéntico de pacientes correctamente dosificados, en concreto un 70% del total. No obstante, la infradosificación sí que está presente en algunos de los pacientes del estudio, siendo esta forma de estar fuera de rango la más frecuente.

Rivaroxabán	C. Gault	CKD-EPI	CKD-EPI Cistatina	CKD-EPI Cr-Cistatina	MDRD-IV
Infradosificación	4	4	3	3	4
Dosis correcta	14	14	12	12	14
Sobredosificación	2	2	2	2	2

Tabla 35. Número de pacientes con pauta de rivaroxabán infradosificada, dosis correcta o sobredosificados según las distintas fórmulas de estimación de filtrado glomerular.

En cuanto al dabigatrán (tabla 36) se estudiaron 21 pacientes, de los cuales 16 de ellos presentaban una dosis correcta por cualquiera de las fórmulas utilizadas, siendo la infradosificación un hallazgo nulo. Si comparamos CG con CKD-EPI vemos que un 76,19% de los pacientes están correctamente dosificados por ambas fórmulas.

Dabigatrán	C. Gault	CKD-EPI	CKD-EPI Cistatina	CKD-EPI Cr- Cistatina	MDRD-IV
Infradosificación	0	0	0	0	0
Dosis correcta	16	16	16	16	16
Sobredosificación	5	5	4	4	5

Tabla 36. Número de pacientes con pauta de dabigatrán infradosificada, dosis correcta o sobredosificados según las distintas fórmulas de estimación de filtrado glomerular.

Y, por último, respecto al edoxabán (11 pacientes, tabla 37), la mayor parte de los pacientes también estaban dosificados de forma correcta, siendo la sobredosificación un hallazgo similar en cuanto a número de pacientes obtenidos (3-4) en cualquiera de las 5 fórmulas utilizadas.

Edoxabán	C. Gault	CKD-EPI	CKD-EPI Cistatina	CKD-EPI Cr- Cistatina	MDRD-IV
Infradosificación	0	0	0	0	0
Dosis correcta	7	7	6	6	7
Sobredosificación	4	4	3	3	4

Tabla 37. Número de pacientes con pauta de edoxabán infradosificada, dosis correcta o supradosificados según las distintas fórmulas de estimación de filtrado glomerular.

Así pues, como han mostrado las tablas, el número de pacientes correctamente dosificados en los cuatro fármacos coinciden plenamente tanto si se calcula el FG por CG como CKD-EPI, es decir, un 94,28% de los pacientes tratados con apixabán presentan una dosificación correcta tanto por CG como por CKD-EPI, un 70% de pacientes tratados con rivaroxabán, un 76,19% de pacientes tratados con dabigatrán y un 63,63% de

pacientes tratados con edoxabán. El apixabán es el fármaco que más pacientes correctamente dosificados presenta a través de ambas ecuaciones.

No existen pacientes con riesgo de infradosificación para apixabán, dabigatrán y edoxabán por ninguna de las ecuaciones estudiadas, existiendo en éstos un riesgo de sobredosificación diferente entre ellos cuando se realiza el ajuste posológico en base al FG mediante CG o CKD-EPI (5,71% para pacientes tratados con apixabán, 23,80% pacientes tratados con dabigatrán y 36,36% de pacientes tratados con edoxabán).

Respecto a rivaroxabán existe riesgo tanto de sobredosificación como de infradosificación, siendo este último el más frecuente. En concreto, existe un riesgo de sobredosificación cuando se realiza el ajuste tanto por CG como CKD-EPI del 10% y un riesgo de infradosificación del 20%.

4-DISCUSIÓN

El hallazgo más relevante de esta tesis ha sido la buena concordancia obtenida entre la ecuación CG frente a CKD-EPI. En concreto, presenta un coeficiente kappa de 0,71 y el porcentaje de concordancia entre ambas fórmulas es del 71,4% en pacientes con $FG < 30$ ml/min/1,73m², un 62,9% en pacientes con FG entre 30 y 50 ml/min/1,73m² y un 91,3% en pacientes con $FG > 50$ ml/min/1,73m². Además, se ha demostrado que también existe una buena concordancia de CG frente a otras fórmulas como MDRD-IV, CKD-EPI cistatina, CKD-EPI creatinina-cistatina, aunque menor que CKD-EPI. Todas ellas tienen buena correlación con la fórmula CG en los 122 pacientes estudiados. En concreto un 94,28% de los pacientes tratados con apixabán presentan una dosificación correcta tanto por CG como por CKD-EPI. Sin embargo, con rivaroxabán, dabigatrán y edoxabán ocurre en un 70%, 76,19% y 63,63% respectivamente.

No obstante, hay otras ecuaciones de estimación de FG menos conocidas y entre ellas hemos detectado una que presenta la mayor concordancia de todas las ecuaciones estudiadas en la tesis frente a CG, mayor que CKD-EPI. En concreto se trata de la ecuación EKFCcr. Esta ecuación ha presentado una concordancia frente a CG del 92,86% en pacientes con $FG < 30$ ml/min/1,73m², un 75,41% de pacientes con FG entre 30 y 50 ml/min/1,73m², y un 87,23% de pacientes con $FG > 50$ ml/min/1,73m². EKFCcr es la fórmula que mayor coeficiente de correlación Kappa presenta (0,802) frente CG, seguida de CKD-EPI. Por ello, podemos decir que ambas ecuaciones se ajustan y se correlacionan de forma excelente frente a CG, siendo pues una fórmula óptima y válida para el control de los pacientes con filtrado glomerular < 60 ml/min. Además, el análisis de los niveles plasmáticos de los distintos ACOD mostró que existía mínimo riesgo de infradosificación y un leve-moderado riesgo de sobredosificación cuando se utilizaba la ecuación de CKD-EPI

Con todo ello nuestros datos muestran que la fórmula CKD-EPI, que es la ecuación que utilizamos para medir la estimación de filtrado glomerular habitualmente en la práctica clínica, presenta una buena correlación respecto a CG, que es la fórmula que se utilizó en los estudios pivotaes de los ACOD y que, según ficha técnica, debemos guiarnos a través de ella para el ajuste posológico en los pacientes que refieren cualquier grado de ERC.

En los estudios pivotaes de los cuatro ACOD no sólo estaban poco representados los pacientes con un FG entre 30-50ml/min/m² y menor de 30 ml/min/m² sino que el ajuste posológico se hizo únicamente con la fórmula CG^{40,41,42,43}. En la práctica clínica no utilizamos CG, sino CKD-EPI ya que como múltiples estudios han mostrado, entre sus ventajas más importantes destacan la no necesidad de calcular el peso del paciente y la mayor capacidad de predecir la mortalidad global y cardiovascular¹. Es por ello por lo que es la fórmula que las guías KDIGO 2012 y las guías KDIGO 2023 (a falta de las últimas revisiones) recomiendan utilizar. Así pues, podemos seguir realizando el ajuste posológico mediante CKD-EPI sin pensar que estamos incurriendo en un error de dosificación utilizando esta fórmula.

Respecto a la fórmula EKFCcr, se trata de una ecuación poco utilizada pero que en numerosos estudios ha mostrado ser más útil que otras ecuaciones que se basan también en la creatinina²¹. Este hallazgo pone de relieve que quizás, debería tenerse en cuenta en un futuro su utilización en la práctica clínica habitual, debiéndose realizar más estudios al respecto para valorar si podría ser una ecuación a tener en cuenta cuando se necesita una estimación de FG más precisa, como lo es ante pacientes con ERC en tratamiento con algún ACOD. Las otras fórmulas estudiadas en la tesis pero poco conocidas como FAScr, FAScc, FAScrcc, RuleMC, EKFCcc han mostrado escasa correlación frente a CG. Esta escasa correlación nos indica que, de cara al ajuste posológico de los ACOD, no serían consideradas como opciones correctas para estimar el FG de estos pacientes y realizar el ajuste de dosis en base a éste. No obstante, ha demostrado ser fórmulas útiles con buena precisión en el cálculo del filtrado glomerular estimado^{16,19}.

Dentro de las fórmulas estudiadas en esta tesis, también se ha valorado el papel de la cistatina, pues tal y como indican las guías KDIGO, se recomienda utilizar este marcador en situaciones donde importa tener una estimación más precisa del FG. En concreto se sugirió medir en adultos con una TFG estimada entre 45 y 60 ml/min/1,73m², que carecen de excreción normal de otros marcadores de daño renal habituales como lo es la creatinina¹. Los resultados obtenidos en esta tesis muestran que la fórmula de estimación de filtrado glomerular CKD-EPI creatinina-cistatina muestra una correlación positiva respecto a CG, siendo la tercera fórmula (detrás de CKD-EPI) que mayor concordancia tiene. Por ello, sería interesante y recomendable utilizarla en la práctica clínica cuando los valores de creatinina que presenta el paciente pueden estar alterados por distintas

causas, tal y como indican las guías KDIGO. Es importante recordar que las ecuaciones basadas en cistatina detectan un grupo de alto riesgo para predecir efectos adversos^{23,24} por lo que sería muy interesante realizar más estudios profundizando en este tema, para conocer si dentro de los efectos deletéreos que es capaz de predecir, se encuentran los eventos trombóticos o hemorrágicos en los pacientes con ERC y en tratamiento con algún ACOD.

Respecto al porcentaje de la dosificación correcta según ficha técnica de los ACOD con las cinco fórmulas estudiadas, cabe destacar el hallazgo de un porcentaje considerable en la correcta dosificación en todas ellas, siendo la sobredosificación el modo erróneo de la prescripción más frecuente y prácticamente nula la infradosificación, excepto en los pacientes que toman rivaroxabán, donde hay un porcentaje pequeño de pacientes que sí están infradosificados. Este punto podría ser considerado para estudios posteriores, pues si la sobredosificación ha sido el modo de prescripción incorrecto más frecuente, se podría valorar y estudiar las causas que incurren en dicha sobredosificación, investigando si dichos pacientes realizan complicaciones hemorrágicas mayores o menores, así como otras variables que puedan estar produciendo esta sobredosificación. Obtener un porcentaje idéntico de pacientes correctamente dosificados entre CG y CKD-EPI nos confirma que no estamos incurriendo en error cuando realizamos el ajuste posológico del ACOD en la práctica clínica habitual mediante CKD-EPI, a pesar de ser pacientes con ERC. No obstante, un estudio posterior a esta tesis donde se investigara si alguno de estos pacientes ha sufrido algún evento hemorrágico o trombótico nos ayudaría a conocer si existen otros factores que pueden estar relacionados con estos eventos.

Otro hallazgo relevante que se ha obtenido en esta tesis es la buena correlación que han tenido las fórmulas MDRD-IV, CKD-EPI cistatina, CKD-EPI creatinina-cistatina con los niveles de fármaco dentro de rango. La infradosificación es un hallazgo prácticamente nulo y la sobredosificación presenta un riesgo no despreciable. En concreto, cuando se realiza el ajuste posológico a través de la ecuación CKD-EPI (que es la que se utiliza en la práctica clínica habitual), presenta un riesgo de sobredosificación en el 18,2% de los pacientes con $FG < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, un 12,8% de los pacientes con FG entre 30 y 50 ml/min/1,73m^2 y un 10,9% de los pacientes con $FG > 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

En esta tesis se ha querido tratar este tema y aportar más datos a la escasa evidencia que hay en este momento respecto a ello, tal y como muestra la guía EHRA. Los distintos grados de ERC no cambian la farmacodinámica de los ACOD por lo que la variabilidad de las concentraciones plasmáticas obtenidas en otros estudios se relacionaron con factores farmacocinéticos^{73,74,75}. Los niveles que se obtienen en el laboratorio no son niveles plasmáticos como tal, sino que se correlaciona la actividad antiXa, tiempo de trombina diluido y tiempo de ecarina y se expresa como si fueran niveles plasmáticos^{97,98,99}. Como ya se comentó en la introducción, se mostró en un estudio previo realizado, que los niveles de antiXa en pacientes en tratamiento con ACOD con sangrado o sin sangrado fue similar y que más bien, la aparición de eventos hemorrágicos estaba relacionado con la edad y con la sobredosificación según ficha técnica¹⁰¹. Dado que no existen rangos terapéuticos como tal ni estudios prospectivos que evalúen la utilidad de la medición rutinaria de los niveles plasmáticos de los ACOD, no se recomienda su medición de forma habitual, tal y como indica la guía EHRA.

La guía EHRA 2021 propone que la medición de niveles de fármacos se debería realizar únicamente en situaciones de extrema urgencia. Además, no todos los laboratorios tienen la capacidad de disponer esta prueba las 24 horas al día. Los rangos correctos de cada fármaco en sangre son muy variables y la medición de los niveles es posible, pero está sujeta a una variabilidad intrapaciente considerable. Tal y como muestra uno de los pocos estudios realizados sobre este tema, la edad y la función renal pueden confundir los niveles de ACOD en sangre periférica, no existiendo hasta la fecha estudios realizados en pacientes ancianos o con insuficiencia renal¹⁰³. Es por todo ello, que, en esta tesis, tras incluir pacientes ancianos y con ERC, una vez analizados los niveles de fármaco en sangre periférica y ver que existe un porcentaje amplio de niveles en plasma correctos, podemos decir que prácticamente no son relevantes en el ajuste de dosis rutinario, debiendo quizás dejar la medición de niveles en sangre periférica para situaciones urgentes.

Este estudio presenta limitaciones. El número de pacientes que han participado es de 122 (70 pacientes tratados con apixabán, 20 pacientes tratados con rivaroxabán, 21 pacientes tratados con dabigatrán y 11 pacientes tratados con endoxabán) por lo que quizás, un número más elevado de pacientes por cada ACOD diferente podrían darnos resultados más contundentes. Además, dado la edad y la comorbilidad de los pacientes que han

participado en el estudio no se ha podido calcular el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas, pues el proceso de recolección y cuantificación de la misma es dificultoso.

En resumen, tras el análisis de los datos expuestos, podemos concluir que la ecuación EKFCcr es la fórmula que mayor coeficiente de correlación Kappa presenta (0,802) frente a CG (fórmula utilizada en los estudios pivotaes de los ACOD), seguida de CKD-EPI (0,71). Si comparamos CKD-EPI frente a CG calculando el filtrado glomerular de los pacientes por estas dos fórmulas, se obtiene un porcentaje idéntico de pacientes bien dosificados por ambas, concluyendo pues que CKD-EPI es una buena herramienta para controlar a estos pacientes. El resto de las fórmulas estudiadas con MDRD-IV, CKD-EPI cistatina, CKD-EPI creatinina-cistatina también presentan buena correlación frente a CG, aunque la menor de éstas es CKD-EPI Cistatina. Ecuaciones como FAScr, FAScc, FAScrcc, RuleMC, EKFCcc han mostrado escasa correlación frente a CG.

Respecto a los niveles plasmáticos de ACOD medidos en los pacientes, se puede concluir que los niveles se encuentran en rango en un número muy considerable de pacientes en todos los ACOD utilizados, pero no en su totalidad. De hecho, el pequeño número de pacientes que no se encontraba en rango presentaban una sobredosificación tanto en apixabán, dabigatrán y edoxabán, no siendo así para rivaroxabán, que la infradosificación fue más frecuente. Con estos datos obtenidos podríamos decir que los niveles no nos aportan una información determinante de cara al ajuste de posología de los ACOD.

Con estas conclusiones quedan respondidos los objetivos planteados al inicio de la tesis, los cuales no habían sido estudiados aún en la evidencia científica actual. No obstante, se han abierto nuevas preguntas por responder, como es principalmente la investigación de los niveles plasmáticos fuera de rango (tanto sobredosificación como infradosificación) que presentan determinados pacientes con ERC. Valorar sus características y tener en cuenta otras variables podría ser objeto de próximos estudios, individualizando así al máximo la posología de los ACOD para evitar tanto complicaciones hemorrágicas como trombóticas. Además, tal y como se ha comentado, la ecuación EKFCcr es la ecuación que mejor se correlaciona con CG. Queda en evidencia pues que se trata de una fórmula que podría considerarse su uso más extendido, pudiendo realizarse más estudios de investigación respecto a ésta para valorar su introducción en las guías de práctica clínica para el ajuste posológico de los ACOD en pacientes con ERC y tomar especial importancia en diferentes escenarios clínicos.

5-CONCLUSIONES

Las conclusiones que se obtienen de esta tesis son las siguientes:

1-La fórmula CKD-EPI presenta una buena concordancia frente a CG, en concreto presenta un coeficiente kappa de 0,71. El porcentaje de concordancia en los tramos de filtrados glomerulares calculados por ambas fórmulas es un 71,4% de los pacientes que presentaban una tasa de filtrado glomerular $<30\text{ml/min/1,73m}^2$, un 62,9% de pacientes con un FG entre 30 y 50 ml/min/1,73m^2 y un 91,3% con un $\text{FG} >50\text{ml/min/1,73m}^2$. Por ello, podemos concluir que aunque los estudios pivotaes de los ACOD se realizaran con la fórmula CG, la fórmula que utilizamos habitualmente en la práctica clínica (CKD-EPI) presenta una buena correlación por lo que es válida para el ajuste posológico.

2- Se ha observado en esta tesis que los niveles de los ACOD son correctos entre un 84,4-85,7%, ya sea el cálculo del filtrado glomerular estimado por CG, MDRD-IV,CKD-EPI, CKDP-EPI Cistatina, CKD-EPI Creatinina-Cistatina. La infradosificación es un hallazgo prácticamente nulo y la sobredosificación presenta un riesgo no despreciable. En concreto, cuando se realiza el ajuste posológico a través de la ecuación CKD-EPI (que es la que se utiliza en la práctica clínica habitual), presenta un riesgo de sobredosificación en el 18,2% de los pacientes con $\text{FG} <30\text{ ml/min/1,73m}^2$, en un 12,8% de los pacientes con FG entre 30 y 50 ml/min/1,73m^2 y en un 10,9% de los pacientes con $\text{FG} >50\text{ ml/min/1,73m}^2$.

Así pues, determinar los niveles de fármaco en sangre periférica no es una herramienta útil para determinar la posología de ACOD de forma rutinaria en aquellos pacientes con FG estimado menor 60 ml/min/1,73m^2 puesto que no nos aporta cambios significativos en la posología de los ACOD.

3- La fórmula de estimación de FG que presenta mayor concordancia respecto a CG es EKFCr (coeficiente kappa de 0,802), seguida de CKD-EPI (coeficiente kappa de 0,71). El resto de fórmulas como MDRD-IV,CKD-EPI Cistatina, CKD-EPI Creatinina-Cistatina presentan también buena concordancia, aunque menor que las anteriormente mencionadas.

El porcentaje de pacientes con una dosificación correcta de los cuatro ACOD estudiados (apixabán, rivaroxabán, dabigatrán y edoxabán) es de forma significativamente correcta por las fórmulas de estimación de filtrado glomerular de CG, CKD-EPI, MDRD-IV, CKD-EPI Cistatina, CKD-EPI Creatinina-Cistatina. Si comparamos la dosificación de cada ACOD utilizando CG frente a CKD-EPI se objetiva un porcentaje idéntico de pacientes con una dosificación correcta por ambas fórmulas. Un 94,28% de los pacientes tratados con apixabán presentan una dosificación correcta tanto por CG como por CKD-EPI. Lo mismo ocurre en un 70% de pacientes tratados con rivaroxabán, en un 76,19% de pacientes tratados con dabigatrán y en un 63,63% de pacientes tratados con edoxabán. El apixabán es el fármaco que más pacientes correctamente dosificados presenta a través de ambas ecuaciones.

4-Ecuaciones como FAScr, FAScc, FAScrcc, RuleMC, EKFCcc han mostrado escasa correlación frente a CG, no siendo útil su utilización para el ajuste posológico de los ACOD.

BIBLIOGRAFIA

- 1-KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.*,3 (2013),pp.S1-S150
- 2- Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Rafael García-Maset et al. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología* 2022;42(3):233-264
- 3-M. Gorostidi, M. Sánchez-Martínez, L.M Ruilope, A. Graciani, J.J de la Cruz, R. Santamaria, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología.*, 38 (2018), pp. 606-615
- 4-J.L Llisterri, R.M Micó-Pérez, S. Velilla-Zancada, G.C Rodríguez-Roca, M.Á. Prieto-Díaz, V. Martín-Sánchez, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated factors in the spanish population attended in primary care: Results of the IBERICAN study. *Med Clin (Barc).*,156 (2021),pp157-165
- 5- Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona PJ, Fernández E, et al. The burden of disease in Spain: results from the Global Burden of Disease 2016. *Med Clin (Barc).* 2018;151:171-90.
- 6- Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, Vervloet MG, Mark PB, Karasik A, Taveira-Gomes T, Botana M, Birkeland KI, Thuresson M, Jäger L, Sood MM, VanPottelbergh G, Tangri N; CaReMe CKD Investigators. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2·4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 Jun 30;20:100438.
- 7- Sullivan MK, Carrero JJ, Jani BD, Anderson C, McConnachie A, Hanlon P, Nitsch D, McAllister DA, Mair FS, Mark PB, Gasparini A. The presence and impact of multimorbidity clusters on adverse outcomes across the spectrum of kidney function. *BMC Med.* 2022 Nov 1;20(1):420.

8-Miller WG. Reporting estimated GFR: a laboratory perspective. [Editorial]. Am J Kidney Dis 2008;52:645-8.

9-Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. Am J Kidney Dis. 2014;63(5):820-834

10-Debbie C. Chen, et al. Advantages, limitations and clinical considerations in using cystatin C to estimate GFR. KIDNEY360 3:18071814,2022

11-Fernandez-Prado R, Castillo-Rodriguez E, Velez-Arribas FJ, Gracia-Iguacel C, Ortiz A. Creatinine Clearance Is Not Equal to Glomerular Filtration Rate and Cockcroft-Gault Equation Is Not Equal to CKD-EPI Collaboration Equation. Am J Med. 2016 Dec;129(12):1259-1263. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.08.019. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27612441.

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

13- 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. Ann Intern Med 1999; 130: 461-470.

14- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med. 2009;150:604-12

15- Pottel H, Vrydags N, Mahieu B et al. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods. Clin Chim Acta 2008; 396: 49-55

16- Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, Melsom T, Lamb EJ, Rule AD, Turner ST, Glasscock RJ, De Souza V, Selistre L, Mariat C, Martens F, Delanaye P. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. Nephrol Dial Transplant. 2016 May;31(5):798-806. doi: 10.1093/ndt/gfv454. Epub 2016 Feb 29. PMID: 26932693; PMCID: PMC4848755.

17- Pottel H, Hoste L, Martens F. A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 973-979

18- Hoste L, Dubourg L, Selistre L et al. A new equation to estimate the glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1082-1091

19-Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksen BO, Melsom T, Lamb EJ, Rule AD, Turner ST, Glassock RJ, De Souza V, Selistre L, Goffin K, Pauwels S, Mariat C, Flamant M, Ebert N. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Mar 1;32(3):497-507. doi: 10.1093/ndt/gfw425. PMID: 28089986; PMCID: PMC5837496.

20- Björk J, Nyman U, Berg U, et al. Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicenter European cohort of children. *Pediatr Nephrol*. 2019;34:1087- 1098. [PMID: 30715595] doi:10.1007/s00467-018-4185-y

21-Pottel H, Björk J, Courbebaisse M, Couzi L, Ebert N, Eriksen BO, Dalton RN, Dubourg L, Gaillard F, Garrouste C, Grubb A, Jacquemont L, Hansson M, Kamar N, Lamb EJ, Legendre C, Littmann K, Mariat C, Melsom T, Rostaing L, Rule AD, Schaeffner E, Sundin PO, Turner S, Bökenkamp A, Berg U, Åsling-Monemi K, Selistre L, Åkesson A, Larsson A, Nyman U, Delanaye P. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate : A Cross-sectional Analysis of Pooled Data. *Ann Intern Med*. 2021 Feb;174(2):183-191. doi: 10.7326/M20-4366. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33166224.

22- Saleem, Mohamed; Florkowski, Christopher M.; George, Peter M. (2008). «Comparison of the Mayo Clinic Quadratic Equation with the Modification of Diet in Renal Disease equation and radionuclide glomerular filtration rate in a clinical setting». *Nephrology* 13 (8): 684-688. ISSN 1440-1797. doi:10.1111/j.1440-1797.2008.01045.x

23- Lees JS, Welsh CE, Celis-Morales CA et al. Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease. *Nat Med* 2019;25:1753-60.

24- Melsom T, Fuskevåg OM, Mathisen UD et al. Estimated GFR is biased by non-traditional cardiovascular risk factors. *Am J Nephrol* 2015;41:7-15.

25-Chew JS, Saleem M, Florkowski CM, et al. Cystatin C--a paradigm of evidence based laboratory medicine. *Clin Biochem Rev.* 2008 5;29(2):47-62. [PubMed: 18787643]

26- Pottel H, Björk J, Rule AD, Ebert N, Eriksen BO, Dubourg L, Vidal-Petiot E, Grubb A, Hansson M, Lamb EJ, Littmann K, Mariat C, Melsom T, Schaeffner E, Sundin PO, Åkesson A, Larsson A, Cavalier E, Bukabau JB, Sumaili EK, Yayo E, Monnet D, Flamant M, Nyman U, Delanaye P. Cystatin C-Based Equation to Estimate GFR without the Inclusion of Race and Sex. *N Engl J Med.* 2023 Jan 26;388(4):333-343. doi: 10.1056/NEJMoa2203769. PMID: 36720134.

27-S. Gràcia-Garcia, R. Montañés-Bermúdez, L.J. Morales-García, M. José Díez-de los Ríos, J.A. Jiménez-García, C. Macías-Blanco, et al. Estado actual de la implementación de las ecuaciones de estimación de filtrado glomerular en los laboratorios españoles. *Nefrología.*, 32 (2012), pp.508-516

28-R. Montañés-Bermúdez, S. Gràcia-Garcia. Utilización de las ecuaciones de estimación de filtrado glomerular para ajuste de dosis de fármacos. *Nefrología.*, 32 (2012), pp.253

29- Benjamin EJ, et al. Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke

Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics. American Heart Circulation. 2019;139:e56-e528

30- Kritje BP, et al. Pojections on the number of individuals with atrial fibrillation in the Europena Union, from 2000 to 2060. Eur Heart. 2013;34:2746-2751

31-Dewland TA, et al. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks and whites. Circulation 2013;128:2470-2477.

32-Magnussem C, et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology,risk factors and mortalityin community cohorts: results from the BiomarCaRE Consortium. Circulation. 2017;136:1588-1597.

33-Staerk L, et al.Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. BMJ. 2018;361:k1453

34-Guia ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. G. Hindricks et al/Rev Esp Cardiol. 2021;74(5):437.e1-437.e1

35-Lip GY et al.Refining clinical risk stratification preducting stroje and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The EuroHeart Survey o atrial fibrillation. Chest. 2010;137:263-272

36-Berg DD, et al.Perfomance of ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. Circulation.2019;139:760-771

37-Hijazi Z. Et al. The novel biomarker-based ABC (Age,biomarquers, clinical history) bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. Lancet. 2016;387:2302-2311.

38-Hart RG, et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non valvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007;146:857-867

39-De Caterina R, et al. Vitamin K antagonist in heart disease: current status and perspectives (Section III) Position paper of the ESC working group on thrombosis-Task Force on anticoagulants in heart disease. Thromb Haemost. 2013;110:1087-1107

- 40-Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2009;361:1139-1151
- 41- Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Eng J Med*. 2011;365:883-891
- 42-Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2011;365:981-992
- 43-Giugliano RP, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2013;369:2093-2104
- 44-Wang KL, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in Asian patients with nonvalvular atrial fibrillation: meta-analysis. *Stroke*. 2015;46:2555-2561
- 45-Stanton BE, et al. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment, *Pharmacotherapy*. 2017;37:412-419
- 46-Siontis KC, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138:1519-1529
- 47-Vashistha, V., Lee, M., Wu, Y. L., Kaur, S. & Ovbiagele, B. Low glomerular filtration rate and risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 223, 401-409 (2016).
- 48- Lee, M, et al. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 341, c4249 (2010).
- 49-Kottgen, A. et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 18, 1307-1315 (2007).
50. Mahmoodi, B. K. et al. Association of mild to moderate chronic kidney disease with venous thromboembolism: pooled analysis of five prospective general population
- 51-GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204

countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 396, 1223-1249 (2020).

52-Shanahan, C. M., Crouthamel, M. H., Kapustin, A. & Giachelli, C. M. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ. Res.* 109, 697-711 (2011).

53-Portolés, J., Martín, L., Broseta, J. J. & Cases, A. Anemia in chronic kidney disease: from pathophysiology and current treatments, to future agents. *Front. Med.* 8, 642296 (2021).

54-Alhaj E, et al. Uremic cardiomyopathy: an underdiagnosed disease. *Congest. Heart Fail.* 19, E40-E45 (2013).

55-Gigante, A, et al. Kidney disease and venous thromboembolism: does being woman make the difference? *Eur. J. Intern. Med.* 39, 18-23 (2017).

56-Potpara TS, et al. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:337-351

57-Albertsen IR, et al. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2013;44:1329-1336

58-Olesen JB, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Eng J Med.* 2012;367:625-635

59- Hart RG, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cradiol.* 2013;29:S71-78

60-Zimmerman D, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence, and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3816-3822

61-Banerjee A, et al. A prospective study of estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest.* 2014;145:1370-1382

- 62-R. Castillo, T Lozano, G. Escolar, L. Revert, J. Lopez, A. Ordinas. Defective platelet adhesion on vessel sunendothelium in uremic patients. *Blood*, 68 (1986), pp. 337-342
- 63- J.Lutz, J.Menke, D. Sollinger, H. Schinzel, K. Thuermel. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.*,29 (2014),pp20-40
- 64-Watanabe H, Watanabe S, 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;158:629-36
- 65-Bansal N, Fan D, Hsu CY, Ordonez JD, Marcus GM, Go AS. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation* 2013;127:569-74.
- 66-H. Reinecke, E. Brand, R. Mesters, WR Schäbitz, M. Fisher, H. Pavenstadt, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.*, 20 (2009),pp 705-711
- 67-E.Z Soliman, R.J. Prineas, A.S Go, D. Xie, J.P Lash, M. Rahman, Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 159 (2010),pp 1102-1107
- 68- Barashi R, Hornik-Lurie T, Gabay H, Haskiah F, Minha S, Shuvy M, Assali A, Pereg D. Renal function and outcome of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021 Dec 18;10(10):1180-1186.
- 69- Pérez;Gómez F, Bover R.La nueva cascada de la coagulación y su influencia en el equilibrio entre trombosis y hemorragia *Rev Esp Cardiol.*
La nueva cascada de la coagulación y su influencia en el equilibrio entre trombosis y hemorragia *Rev Esp Cardiol.*, 60(12) (2007), pp. 1217-9
- 70-Andrade JG, Hawkins NM, Fordyce CB, Deyell MW, ErL, Djurdjev O, Macle L, Virani SA, Levin A, Variability in NOAC Dose Adjustment in atrial fibrillation patients

with renal dysfunction: The influence of renal function estimation formulae, *Canadian Journal of Cardiology* (2018)

71-Simpson BH, Reith DM, Medlicott NJ, Smith AJ. Choice of Renal Function Estimator Influences Adverse Outcomes with Dabigatran Etxilate in Patients with Atrial Fibrillation. *TH Open*. 2018 Dec 10;2(4):e420-e427. doi: 10.1055/s-0038-1676356. PMID: 31249970; PMCID: PMC6524914.

72-Shrestha S, Baser O, Kwong WJ. Effect of Renal Function on Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Direct Oral Anticoagulants Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Pharmacother*. 2018 Feb;52(2):147-153. doi: 10.1177/1060028017728295. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28856898.

73- Pérez Cabeza AI, et al. Factores de predicción de dosificación inadecuada de rivaroxabán utilizando la ecuación de CKD-EPI. *Nefrologia*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.016>

74-Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single- centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(4):259-68.

75-Kubitza D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(5):703-12.

76-Chang M, Yu Z, Shenker A, Wang J, Pursley J, Byon W, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(5):637-45.

77- Cases A, Gomez P, Broseta JJ, Perez Bernat E, Arjona Barrionuevo JD, Portolés JM, Gorriz JL. Non-valvular Atrial Fibrillation in CKD: Role of Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants. A Narrative Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Sep 17;8:654620.

78-Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral

anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* (2017) 11:CD011373. doi: 10.1002/14651858.CD011373.pub2

79-Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, Jun M, Toyama T, Gallagher MP, et al. Benefits and harms of oral anticoagulant therapy in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* (2019) 171:181-9. doi: 10.7326/M19-0087

80-Andò G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol.* (2017) 231:162- 9. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.303

81- Lin Y, Chao TF, Tsai ML, Tseng CJ, Wang TH, Chang CH, Lin YS, Yang NI, Chu PH, Hung MJ, Wu VC, Chen TH. Cardiovascular and renal outcomes in patients with atrial fibrillation and stage 4-5 chronic kidney disease receiving direct oral anticoagulants: a multicenter retrospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis.* 2023 Aug 21. doi: 10.1007/s11239-023-02885-9. Epub ahead of print. PMID: 37605063.

82-Wienen, W.; Stassen, J.-M.; Priepke, H.; Ries, U.J.; Haeuël, N. In-Vitro Profile and Ex-Vivo Anticoagulant Activity of the Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran and Its Orally Active Prodrug, Dabigatran Etxilate. *Thromb. Haemost.* 2007, 98, 155–162

83-Blech, S.; Ebner, T.; Ludwig-Schwellinger, E.; Stangier, J.; Roth, W. The Metabolism and Disposition of the Oral Direct Thrombin Inhibitor, Dabigatran, in Humans. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* 2008, 36, 386–399.

84-Perzborn, E.; Strassburger, J.; Wilmen, A.; Pohlmann, J.; Roehrig, S.; Schlemmer, K.-H.; Straub, A. In Vitro and in Vivo Studies of the Novel Antithrombotic Agent BAY 59-7939—An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor. *J. Thromb. Haemost. JTH* 2005, 3, 514–521.

85-Weinz, C.; Buetehorn, U.; Daehler, H.-P.; Kohlsdorfer, C.; Pleiss, U.; Sandmann, S.; Schlemmer, K.-H.; Schwarz, T.; Steinke, W. Pharmacokinetics of BAY 59-7939—An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor—In Rats and Dogs. *Xenobiotica Fate Foreign Compd. Biol. Syst.* 2005, 35, 891–910.

86-Jiang, X.; Crain, E.J.; Luetttgen, J.M.; Schumacher, W.A.; Wong, P.C. Apixaban, an Oral Direct Factor Xa Inhibitor, Inhibits Human Clot-Bound Factor Xa Activity in Vitro. *Thromb. Haemost.* 2009, *101*, 780–782.

87-He, K.; Luetttgen, J.M.; Zhang, D.; He, B.; Grace, J.E.; Xin, B.; Pinto, D.J.P.; Wong, P.C.; Knabb, R.M.; Lam, P.Y.S.; et al. Preclinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Apixaban, a Potent and Selective Factor Xa Inhibitor. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2011, *36*, 129–139.

88-Ogata, K.; Mendell-Harary, J.; Tachibana, M.; Masumoto, H.; Oguma, T.; Kojima, M.; Kunitada, S. Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Novel Factor Xa Inhibitor Edoxaban in Healthy Volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 2010, *50*, 743–753.

89-Matsushima, N.; Lee, F.; Sato, T.; Weiss, D.; Mendell, J. Bioavailability and Safety of the Factor Xa Inhibitor Edoxaban and the Effects of Quinidine in Healthy Subjects. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2013, *2*, 358–366

90. Coleman CI, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK, Sood NA. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs warfarin in people with non-valvular atrial fibrillation and diabetes: an administrative claims database analysis. *Diabet Med.* 2018;35:1105-1110.

91. Hernandez AV, Bradley G, Khan M, et al. Rivaroxaban versus warfarin and renal outcomes in non-valvular atrial fibrillation patients with diabetes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2019 Aug 20. [Epub ahead of print].

92. Baker WL, Beyer-Westendorf J, Bunz TJ, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin for prevention of major adverse cardiovascular or limb events in patients with non-valvular atrial fibrillation and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:2107-2114.

93-Douxflis J, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost* 2018;16:209-19

94-Douxfls J, et al. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res* 2012;130:956-66

95-Douxfls J, et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran exilate. *Thromb Haemost* 2012 ;107:985-97

96- Gosselin, R.C.; Adcock, D.M.; Bates, S.M.; Douxfils, J.; Favaloro, E.J.; Gouin-Thibault, I.; Guillermo, C.; Kawai, Y.; Lindhoff-Last, E.; Kitchen, S. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb. Haemost.* 2018

97-Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1128-39.

98- Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring oral direct inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2013;11:756-60.

99-Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, Douxfils J, Favaloro EJ, Gouin-Thibault I et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2018;118:437-50.

100-Zepeski AE, Faine BA, Merrill AE, Sutamtewagul G, Bhagavathi S. Utilization of anti-factor Xa levels to guide reversal of oral factor Xa inhibitors in the emergency department. *Am J Health Syst Pharm.* 2022 Jan 1;79(1):e20-e26. doi: 10.1093/ajhp/zxab326. PMID: 34363457; PMCID: PMC8385943.

101- Jakowenko N, Nguyen S, Ruegger M, Dinh A, Salazar E, Donahue KR. Apixaban and rivaroxaban anti-Xa level utilization and associated bleeding events within an academic health system. *Thromb Res.* 2020 Dec;196:276-282. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.002. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32947066; PMCID: PMC7474843.

102- Mateo J. Nuevos anticoagulants orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013;13 33-41

103-Eikelboom JW, Quinlan DJ, Hirsh J, Connolly SJ, Weitz JI. Laboratory monitoring of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation: a review. *JAMA Cardiol* 2017;2:566-74.