

Artículo original

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



José M. Andreu-Cayuelas^a, Francisco J. Pastor-Pérez^a, Carmen M. Puche^b, Alicia Mateo-Martínez^c, Arcadio García-Alberola^a, Pedro J. Flores-Blanco^a, Mariano Valdés^a, Gregory Y.H. Lip^d, Vanessa Roldán^e y Sergio Manzano-Fernández^{a,f,*}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^b Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor, San Javier, Murcia, España

^d Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, University of Birmingham, Birmingham, Reino Unido

^e Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

^f Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Murcia, España

Historia del artículo:

Recibido el 26 de febrero de 2015

Aceptado el 22 de junio de 2015

On-line el 23 de octubre de 2015

Palabras clave:

Anticoagulantes

Función renal

Posología

Insuficiencia cardiaca

Fibrilación auricular

RESUMEN

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

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

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

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

© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Impact of Variations in Kidney Function on Nonvitamin K Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Recent Acute Heart Failure

ABSTRACT

Introduction and objectives: Renal impairment and fluctuations in renal function are common in patients recently hospitalized for acute heart failure and in those with atrial fibrillation. The aim of the present study was to evaluate the hypothetical need for dosage adjustment (based on fluctuations in kidney function) of dabigatran, rivaroxaban and apixaban during the first 6 months after hospital discharge in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure.

Methods: An observational study was conducted in 162 patients with nonvalvular atrial fibrillation after hospitalization for acute decompensated heart failure who underwent creatinine determinations during

Keywords:

Anticoagulants

Renal function

Dosing

Heart failure

Atrial fibrillation

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Ctra. Madrid-Cartagena s/n, 30120 El Palmar, Murcia, España. Correo electrónico: sergiomanzanofernandez@gmail.com (S. Manzano-Fernández).

follow-up. The hypothetical recommended dosage of dabigatran, rivaroxaban and apixaban according to renal function was determined at discharge. Variations in serum creatinine and creatinine clearance and consequent changes in the recommended dosage of these drugs were identified during 6 months of follow-up.

Results: Among the overall study population, 44% of patients would have needed dabigatran dosage adjustment during follow-up, 35% would have needed rivaroxaban adjustment, and 29% would have needed apixaban dosage adjustment. A higher proportion of patients with creatinine clearance < 60 mL/min or with advanced age (≥ 75 years) would have needed dosage adjustment during follow-up.

Conclusions: The need for dosage adjustment of nonvitamin K oral anticoagulants during follow-up is frequent in patients with atrial fibrillation after acute decompensated heart failure, especially among older patients and those with renal impairment. Further studies are needed to clarify the clinical importance of these needs for drug dosing adjustment and the ideal renal function monitoring regime in heart failure and other subgroups of patients with atrial fibrillation.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

AclCr: aclaramiento de creatinina
 FA: fibrilación auricular
 ICAD: insuficiencia cardiaca aguda descompensada
 NACO: nuevos anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K
 TRT: tiempo en rango terapéutico

INTRODUCCIÓN

El deterioro de la función renal y las fluctuaciones de esta son frecuentes en los pacientes con una hospitalización reciente por insuficiencia cardiaca aguda descompensada (ICAD)^{1,2} y aquellos en fibrilación auricular (FA)³. Sin embargo, no se han realizado estudios del efecto de estas fluctuaciones producidas en diferentes momentos tras el alta hospitalaria en la necesidad de ajustar la dosis de los nuevos anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NACO). El objetivo del presente estudio es evaluar la necesidad hipotética de ajustes de dosis (en función exclusivamente de las fluctuaciones de la función renal) de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán durante los primeros 6 meses siguientes al alta del hospital en pacientes con FA e ICAD concomitantes.

MÉTODOS

Población en estudio y diseño

Se identificó una cohorte de 253 pacientes consecutivos dados de alta del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia con diagnóstico simultáneo de FA e ICAD. Se excluyó a los pacientes con contraindicaciones para el uso de NACO y aquellos de los que no se disponía de una determinación de creatinina sérica en los 6 meses siguientes al alta hospitalaria (figura 1 del material suplementario). Dado que la función renal puede mejorar durante el seguimiento, se incluyó en el análisis a los pacientes con contraindicación para el uso de NACO por disfunción renal y sin otras contraindicaciones. Formaron la población final del estudio 162 pacientes, cuyas características clínicas basales se registraron de manera detallada. Durante el periodo de estudio, las decisiones de tratamiento clínico para cada paciente las tomó el cardiólogo responsable. El estudio fue aprobado por el comité ético local.

Se calculó la puntuación CHA₂DS₂-VAsc (insuficiencia cardiaca congestiva/disfunción sistólica ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 [doble], diabetes mellitus, ictus [doble]-enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo femenino) y la puntuación HAS-BLED (hipertensión no controlada, función renal/hepática anormal, ictus, antecedentes o predisposición a la hemorragia, razón internacional normalizada lábil, ancianos [edad > 65 años], consumo concomitante de fármacos/alcohol) como evaluación de los riesgos de ictus y hemorragia.

Para evaluar las repercusiones de las variaciones de la función renal en el ajuste de la posología de los NACO, se calculó su posología recomendada hipotética en función exclusivamente de la función renal estimada, según las recomendaciones de la guía de práctica clínica de la *European Heart Rhythm Association*⁴. Para definir la función renal basal, se utilizó la última determinación de creatinina durante la hospitalización de referencia. Se obtuvieron todas las determinaciones de creatinina sérica de los 6 meses siguientes al alta hospitalaria con objeto de evaluar las fluctuaciones de la función renal. El aclaramiento de creatinina (AclCr) se estimó con la ecuación de Cockcroft-Gault ($[140 - \text{edad}] \times \text{peso [kg]} / (\text{creatinina sérica [mg/dl]} \times 72) (\times 0,85 \text{ en las mujeres})$). Se identificó la necesidad hipotética de un ajuste de la posología cuando la dosis de NACO recomendada con base en una estimación de la función renal (o de la creatinina sérica en el caso de apixabán) difería de la anterior. Se utilizó el método de Rosendaal para la estimación del tiempo en rango terapéutico (TRT) de los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K. Este método parte del supuesto de un aumento o una disminución lineales entre dos determinaciones de la razón internacional normalizada (INR) consecutivas para estimar el tiempo (expresado como proporción del tiempo total de seguimiento) en que la INR habría estado en rango (entre 2,0 y 3,0).

Métodos estadísticos

Las variables continuas se presentan en forma de media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] según sea apropiado y las variables discretas, como porcentajes. Las diferencias en las características basales se compararon con la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney para las variables continuas y con la prueba de la χ^2 para las discretas. Se utilizó la prueba de McNemar para comparar los datos de proporciones emparejados. Se tomó como estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS versión 15.0 (SPSS, Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Los datos demográficos y las características clínicas de la población en estudio se presentan en la [tabla 1](#). La mediana de CHA₂DS₂-VASc fue 5 [4-6] puntos y 158 pacientes (98%) presentaron CHA₂DS₂-VASc \geq 2. La media de AclCr estimado fue 60 \pm 27 ml/min, y 93 pacientes (57%) presentaron valores de AclCr < 60 ml/min.

Durante el periodo de estudio, se analizaron 3 [2-6] determinaciones de creatinina sérica por paciente. Las variaciones máximas absoluta y relativa del AclCr respecto a los valores basales fueron 15 [9-25] ml/min y el 28% [17-46%] respectivamente. Un total de 107 pacientes (66%) presentaron variaciones del AclCr estimado \geq 20% respecto a los valores basales; los pacientes con variaciones \geq 20% en el valor de AclCr tenían mayor prevalencia de hipertensión y peor función renal basal ([tabla 2](#)).

Al alta, las posologías recomendadas de cada NACO en función del valor basal de AclCr estimado habrían sido muy variables. Tal

como se muestra en la [figura 1](#), la mayoría de los pacientes (85,8%) habrían continuado con dosis de apixabán sin ajustar (5 mg dos veces al día). Los porcentajes de pacientes que habrían necesitado reducir las dosis de dabigatrán (110 mg dos veces al día) y rivaroxabán (15 mg una vez al día) fueron significativamente superiores que con apixabán (2,5 mg dos veces al día): el 33, el 43 y el 14% respectivamente. El porcentaje de pacientes con una contraindicación para el uso de dabigatrán habría sido superior que para rivaroxabán y apixabán: el 11,0, el 0,6 y el 0,6% respectivamente.

Durante los 6 meses siguientes al alta, 72 (44%), 57 (35%) y 47 (29%) habrían necesitado al menos un ajuste de dosis de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán respectivamente ([figura 2](#)). Tal como se preveía, las variaciones del AclCr respecto a los valores basales fueron significativamente superiores en los pacientes que habrían necesitado un ajuste de la dosis independientemente de cuál fuera el NACO ([tabla 1 del material suplementario](#)). Además, la proporción de pacientes que necesitaron ajuste de la posología hipotética de los NACO fue mayor entre los de mayor edad (\geq 75 años) y los que tenían AclCr < 60 ml/min para los tres NACO ([tabla 3](#)). Concretamente, en los pacientes ancianos, el dabigatrán es el fármaco que mostró mayor necesidad hipotética de ajuste de dosis ($p = 0,013$ para dabigatrán frente a rivaroxabán; $p = 0,039$ para dabigatrán frente a apixabán; $p = 0,855$ para rivaroxabán frente a apixabán), mientras que entre los pacientes de menos

Tabla 1
Características clínicas de la población en estudio

Pacientes (n)	162
Edad (años)	74 \pm 10
Edad \geq 75 años	82 (51)
Varones	84 (52)
Peso (kg)	78 \pm 15
Índice de masa corporal (kg/m ²)	29 [26-33]
Hipertensión	139 (86)
Diabetes mellitus	60 (37)
FEV1 \leq 40%	72 (44)
Ictus o AIT previos	27 (17)
Enfermedad coronaria	58 (36)
Enfermedad arterial periférica	12 (7,4)
Función hepática anormal	5 (3,1)
EPOC	28 (17)
Consumo actual de alcohol (> 8 bebidas/semana)	6 (4)
Episodio previo de hemorragia mayor	24 (15)
AclCr al alta (ml/min)	60 \pm 27
Enfermedad renal crónica (< 60 ml/min)	93 (57)
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc	5 [4-6]
Puntuación HAS-BLED	2 [1-3]
TRT previo (%) (n = 62)	54 \pm 32
Tratamiento al alta	
Acenocumarol	133 (82)
NACO	1 (0,6)
Tratamiento antiagregante plaquetario	73 (45)
Bloqueadores beta	127 (79)
IECA/ARA-II	143 (88)
Antagonistas de aldosterona	53 (33)
Diurético de asa	149 (92)

AIT: accidente isquémico transitorio; AclCr: aclaramiento de creatinina; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva/disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad \geq 75 (doble), diabetes mellitus, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo femenino; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV1: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HAS-BLED: hipertensión no controlada, función renal/hepática anormal, ictus, antecedentes o predisposición a la hemorragia, razón internacional normalizada lábil, ancianos (edad > 65 años), consumo concomitante de fármacos/alcohol; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NACO: nuevos anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K; TRT: tiempo en rango terapéutico de la razón internacional normalizada.

Los datos expresan media \pm desviación estándar, mediana [intervalo intercuartílico] o n (%).

Tabla 2
Características clínicas asociadas a una variación \geq 20% en el aclaramiento de creatinina

	Variación de AclCr \geq 20%		p
	No (n=55)	Sí (n=107)	
Edad (años)	73 \pm 11	75 \pm 10	0,173
Edad \geq 75 años	27 (49)	55 (51)	0,781
Sexo masculino	32 (58)	52 (49)	0,248
Peso (kg)	78 \pm 13	78 \pm 16	0,907
Índice de masa corporal (kg/m ²)	30 \pm 5	30 \pm 6	0,561
Hipertensión	42 (76)	97 (91)	0,014
Diabetes mellitus	22 (40)	38 (36)	0,576
FEV1 \leq 40%	24 (44)	48 (45)	0,882
Ictus o AIT previos	6 (11)	21 (20)	0,159
Enfermedad coronaria	19 (35)	39 (36)	0,811
Enfermedad arterial periférica	4 (7)	8 (8)	0,963
Función hepática anormal	2 (4)	3 (3)	1,000
EPOC	7 (13)	21 (20)	0,271
Consumo de alcohol actual	2 (4)	4 (4)	1,000
Hemorragia mayor previa	7 (13)	17 (16)	0,592
Fibrilación auricular de nuevo inicio	19 (35)	29 (27)	0,326
AclCr (ml/min)	66 \pm 25	56 \pm 28	0,022
AclCr < 60 ml/min	23 (42)	70 (65)	0,004
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc	4 [3-5]	5 [4-6]	0,043
Puntuación HAS-BLED	2 [1-3]	3 [2-3]	0,002
TRT previo (%) (n = 62)	47 \pm 32	56 \pm 32	0,292

AIT: accidente isquémico transitorio; AclCr: aclaramiento de creatinina; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva/disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad \geq 75 (doble), diabetes mellitus, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo femenino; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV1: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HAS-BLED: hipertensión no controlada, función renal/hepática anormal, ictus, antecedentes o predisposición a la hemorragia, razón internacional normalizada lábil, ancianos (edad > 65 años), consumo concomitante de fármacos/alcohol; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; TRT: tiempo en rango terapéutico de la razón internacional normalizada.

Los datos expresan media \pm desviación estándar o n (%).

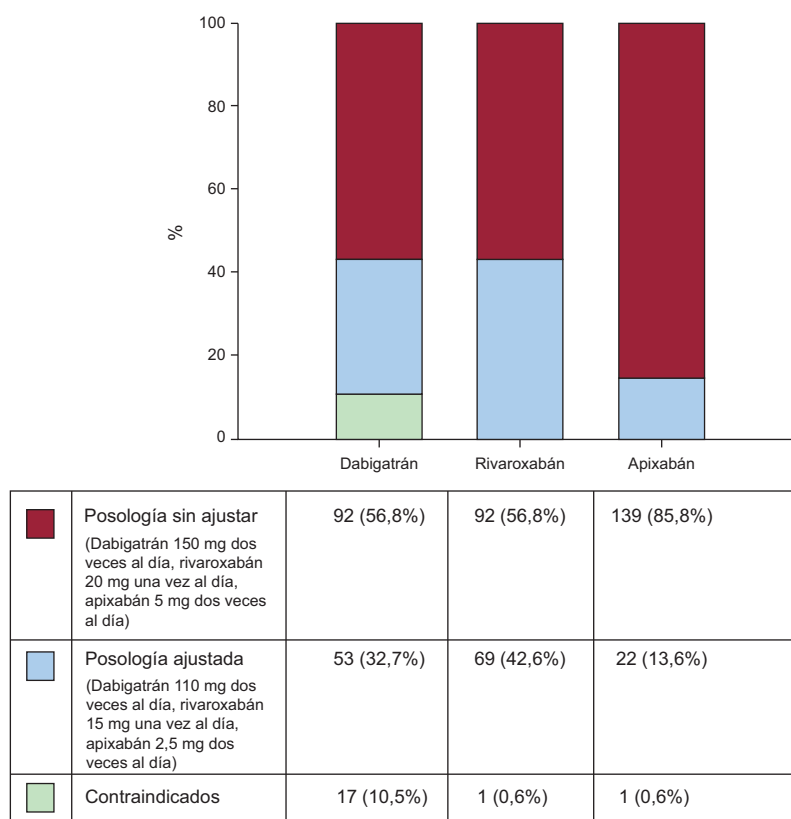


Figura 1. Posología de los nuevos anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K recomendada hipotéticamente al alta hospitalaria en función exclusivamente de la función renal estimada.

edad, el apixabán fue el fármaco con menor necesidad de ajuste ($p = 0,017$ para apixabán frente a rivaroxabán; $p < 0,001$ para apixabán frente a dabigatrán; $p = 0,219$ para dabigatrán frente a rivaroxabán). En los pacientes con $\text{AclCr} < 60 \text{ ml/min}$, el dabigatrán también es el fármaco que mostró mayor necesidad hipotética de ajuste de las dosis ($p = 0,003$ para dabigatrán frente a rivaroxabán; $p = 0,026$ para dabigatrán frente a apixabán; $p = 0,874$ para rivaroxabán frente a apixabán), mientras que en los pacientes con función renal normal o levemente reducida ($\text{AclCr} \geq 60 \text{ ml/min}$), el apixabán mostró una necesidad de ajuste de la dosis aún menor (3 [4%] para apixabán frente a 15 [22%] para

dabigatrán y rivaroxabán; ambos, $p < 0,001$). Además, en la [tabla 2 del material suplementario](#) se detalla el porcentaje de pacientes que habrían necesitado al menos un ajuste de dosis hipotético con cada NACO según los intervalos de AclCr .

Por último, en los pacientes con determinaciones de INR durante el seguimiento disponibles ($n = 108$), la media estimada de TRT fue del 48% y dos terceras partes de ellos ($n = 71$) mostraron mal control del TRT ($< 60\%$).

DISCUSIÓN

Los principales resultados de este estudio son, en primer lugar, que las fluctuaciones de la función renal son frecuentes a medio plazo después de una hospitalización por ICAD; segundo, hay que tener en cuenta estos cambios de la función renal para el ajuste de la posología de los NACO; tercero, la necesidad de ajustar la dosis fue más probable en los ancianos y los pacientes con disfunción renal basal, y cuarto, en los pacientes de menos edad y los que tenían función renal normal o solo levemente reducida, la necesidad de ajustar la posología puede presentar grandes diferencias entre los diferentes NACO, y tiende a ser menor con apixabán.

El periodo inmediato tras el alta se denomina a veces «fase vulnerable»; en él la morbilidad y la mortalidad son máximas, por lo que constituye un periodo crucial en el que es preciso vigilar de cerca a los pacientes^{5,6}. De hecho, una estrategia de visitas tempranas produjo una mejora de los resultados clínicos en un reciente análisis de los registros OPTIMIZE-HF (*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized*) y GWTHG-HF (*Get With The Guidelines-Heart Failure*)⁷. Aunque hay pocos datos sobre las fluctuaciones de la función renal tras la hospitalización por

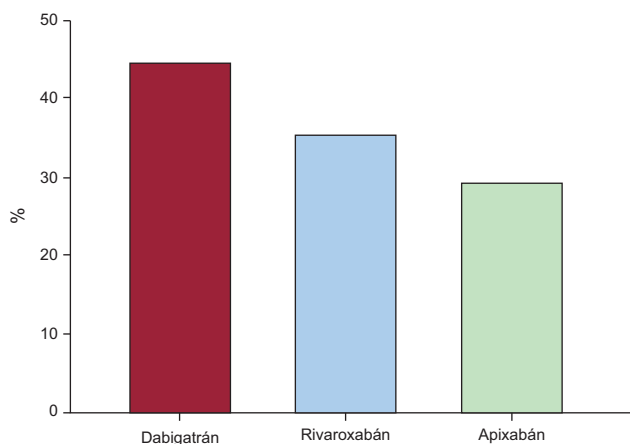


Figura 2. Porcentaje de pacientes que habrían necesitado al menos un ajuste de dosis hipotético para cada anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K.

Tabla 3

Proporción de pacientes que habrían necesitado al menos un ajuste de dosis hipotético según la edad y la función renal

	Edad		p	AclCr estimado		p
	≥ 75 años (n=82)	< 75 años (n=80)		< 60 ml/min (n = 93)	≥ 60 ml/min (n = 69)	
Dabigatrán	43 (52)	29 (36)	0,038	57 (61)	15 (22)	< 0,001
Rivaroxabán	32 (39)	25 (31)	0,300	42 (45)	15 (22)	0,002
Apixabán	34 (42)	13 (16)	< 0,001	44 (47)	3 (4,3)	< 0,001

AclCr: aclaramiento de creatinina.

Los valores expresan n (%).

ICAD, un subanálisis del estudio COACH² puso de manifiesto que la magnitud de estos cambios predomina a corto y medio plazo. En este estudio, hasta dos terceras partes de los pacientes presentaron una variación ≥ 20% del AclCr a lo largo de 6 meses, lo cual confirma la ausencia de función renal estable en un porcentaje significativo de pacientes. Este periodo se ve influido por los cambios de la perfusión renal y la congestión venosa, la activación neurohormonal y la inflamación.

Además, el inicio de un tratamiento adecuado puede afectar a la función renal en sentidos contrarios. Mientras que en algunos pacientes puede prevenir un mayor empeoramiento de la función renal y llevar finalmente a una mejora de esta, en otros, y especialmente los pacientes con comorbilidades y gran necesidad de diuréticos, puede causar deterioro de la función renal. Este complejo escenario es el que se da en la práctica clínica real que reflejan las características demográficas y clínicas basales de nuestros pacientes.

La insuficiencia cardíaca y la FA coexisten con frecuencia^{8,9}, puesto que a menudo tienen factores de riesgo comunes^{10,11}. La presencia de FA en la insuficiencia cardíaca se asocia a un aumento de la morbilidad y las hospitalizaciones y peor estado funcional^{12,13}. Además, la FA en los pacientes con insuficiencia cardíaca es un factor independiente de riesgo de ictus isquémico y tromboembolia¹⁴ y se ha incorporado a las puntuaciones de estratificación del riesgo validadas^{15,16}. Clásicamente, los antagonistas de la vitamina K con ajuste individualizado de la dosis han sido los anticoagulantes orales más comúnmente utilizados para la prevención de los episodios tromboembólicos en estos pacientes^{17,18}, pero la efectividad y la seguridad de estos fármacos están estrechamente asociadas a su estabilidad, que se refleja en el TRT de la INR¹⁹.

Estudios recientes muestran que los pacientes con FA e insuficiencia cardíaca tienden a presentar un control del TRT significativamente peor que los pacientes sin insuficiencia cardíaca²⁰⁻²². Dado que es menos probable que estos pacientes se mantengan en el rango de INR pretendido con los antagonistas de la vitamina K, algunos autores proponen que los NACO podrían ser una alternativa atractiva²³. De hecho, en grandes ensayos aleatorizados de fase III realizados con los NACO, los pacientes con insuficiencia cardíaca estuvieron ampliamente representados (entre el 32,0 y el 62,5%), y en los análisis de subgrupos no se observó una heterogeneidad estadísticamente significativa de la eficacia o la seguridad del tratamiento en esos pacientes²⁴⁻²⁶. Sin embargo, todos los NACO se eliminan en parte por depuración renal, por lo que requieren ajuste de la dosis en relación con la función renal. Esta es una cuestión crucial, puesto que la evidencia existente indica que los riesgos de hemorragia mayor e ictus isquémico pueden tener alta correlación con las concentraciones plasmáticas de estos fármacos²⁷.

Los tres NACO comercializados actualmente difieren en sus características de eliminación renal. El apixabán depende del aclaramiento renal menos que los otros dos NACO, puesto que su excreción renal es de alrededor del 27%, en comparación con el 80% del dabigatrán y el 35% del rivaroxabán²⁸⁻³⁰. Las diferentes

recomendaciones sobre el ajuste de las dosis de estos fármacos en función de estas características explican la observación del presente estudio de que el 44, el 35 y el 29% de los pacientes necesitaran al menos un ajuste de dosis hipotético con dabigatrán, rivaroxabán y apixabán respectivamente, en una población de la práctica clínica real de pacientes con FA e ICAD, poco después del alta. Se observó que esto era especialmente cierto en el caso de los pacientes ancianos (edad ≥ 75 años) y en aquellos con mala función renal (AclCr < 60 ml/min), que por lo demás tienen alto riesgo de hemorragia y complicaciones tromboembólicas, tal como se ha demostrado anteriormente³¹⁻³⁵. En consecuencia, estos pacientes podrían requerir un análisis cuidadoso de la relación riesgo-beneficio, para evitar tanto la sobreexposición como la subexposición a estos fármacos. De entre los diferentes NACO, el apixabán se asociaba teóricamente a menor necesidad de ajustes de dosis en la población de estudio, en especial en los pacientes de menor edad (< 75 años) y aquellos con función renal normal o levemente reducida (AclCr ≥ 60 ml/min) al alta hospitalaria. No obstante, es importante señalar que la función renal no es el único parámetro clínico que hay que tener en cuenta en los ajustes de dosis de los NACO en todos los pacientes. Además, recientemente se ha observado que las diferencias entre las distintas ecuaciones existentes para estimar la función renal y determinar la posología de los fármacos son frecuentes en los pacientes con FA³⁶. En consecuencia, con independencia de la función renal, los clínicos deben elegir siempre la pauta de NACO que optimice la relación riesgo-beneficio en función de la situación clínica específica del paciente.

Se recomienda la monitorización frecuente de la función renal de los pacientes con FA que inician tratamiento con NACO. La guía actual de la Sociedad Europea de Cardiología recomienda la evaluación anual de la función renal de los pacientes con AclCr ≥ 50 ml/min y dos o tres veces al año en los pacientes con AclCr de 30 a 50 ml/min³⁷. Sin embargo, no hay recomendaciones específicas para los pacientes con insuficiencia cardíaca u otros trastornos coexistentes en esta población. Los resultados indican que la recomendación de una evaluación anual de la función renal de estos pacientes podría ser insuficiente. De hecho, determinar la función renal dos o tres veces al año podría ser más seguro en los pacientes que se encuentran en el mismo contexto o incluso más frecuentemente en caso de deterioro de la función renal o en el paciente anciano (≥ 75 años).

Limitaciones

Las limitaciones de este estudio son similares a las de cualquier estudio prospectivo observacional realizado en un solo centro. El tamaño muestral pequeño dificulta también la posibilidad de extraer conclusiones sólidas. Así pues, se necesitan estudios más amplios antes de que se pueda generalizar los resultados obtenidos. Otras limitaciones son la falta de evaluaciones de la función renal durante el seguimiento preespecificadas. De hecho, las conclusiones del estudio se obtuvieron a partir de las

determinaciones de creatinina sérica realizadas como parte del manejo clínico ordinario, así que se excluyó del estudio a los pacientes de los que no se dispuso de determinaciones analíticas durante el seguimiento. La falta de determinaciones de creatinina durante el seguimiento se debió principalmente a la muerte prematura, y estos pacientes tendían a ser de más edad y con peor función renal que los pacientes incluidos en el estudio. Dado que estos factores se asociaban a variaciones más amplias de la función renal y a la necesidad de ajustes de dosis en la población de estudio, la exclusión de estos pacientes podría haber conducido a subestimar las necesidades reales de ajustes según la función renal. Además, se utilizaron los cambios en las recomendaciones de posología como criterio de valoración de resultado, en vez de utilizar los cambios de dosis reales observados en la práctica clínica. En la práctica clínica real, se puede haber realizado evaluaciones de la función renal más frecuentes a los pacientes tratados con NACO, lo cual puede conllevar mayor necesidad de ajustes de la posología reales. El uso de la ecuación de Cockcroft-Gault puede dar lugar a unos valores de AclCr estimado inferiores a los obtenidos con otros algoritmos de estimación de la función renal, en especial en los pacientes ancianos, lo que podría haber conducido a recomendar dosis de los NACO diferentes en la población del estudio³⁶. Sin embargo, en el presente estudio se utilizó esta ecuación, ya que la Agencia Europea del Medicamento recomienda su empleo para el ajuste de las dosis de NACO en la práctica clínica diaria^{24–26}. Por último, para facilitar la interpretación de los resultados, se analizaron las recomendaciones de dosis basadas exclusivamente en los cambios de la función renal estimada o de la creatinina sérica, sin tener en cuenta otras consideraciones para el ajuste posológico.

CONCLUSIONES

Las fluctuaciones de la función renal y, por consiguiente, la necesidad de ajustar la posología de los NACO son frecuentes a medio plazo tras la ICAD, sobre todo en pacientes ancianos o con mala función renal. Se necesitan nuevos estudios para esclarecer la importancia clínica de estas necesidades de ajuste de la dosis y de los fármacos, así como la pauta idónea de vigilancia de la función renal de los pacientes con insuficiencia cardiaca y otros subgrupos de pacientes con FA.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer al Dr. F. Marín su colaboración y sus comentarios.

CONFLICTO DE INTERESES

V. Roldán ha recibido financiación por consultoría y conferencias por parte de Bristol-Myers Squibb, Bayer y Boehringer Ingelheim. G.Y.H. Lip ha recibido financiación por investigación, consultoría y conferencias por parte de diferentes fabricantes de fármacos utilizados para el tratamiento de la fibrilación auricular, entre ellos AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Astellas, Sanofi-Aventis y Daiichi Sankyo.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.reeesp.2015.06.022](https://doi.org/10.1016/j.reeesp.2015.06.022).

BIBLIOGRAFÍA

- Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2007;13:599–608.
- Damman K, Jaarsma T, Voors AA, Navis G, Hillege HL, Van Veldhuisen DJ. Both in-and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Eur J Heart Fail.* 2009;11:847–54.
- Roldán V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernández S, Gallego P, Valdés M, et al. Renal impairment in a “real-life” cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding). *Am J Cardiol.* 2013;111:1159–64.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15:625–51.
- Gheorghiadu M, Bonow RO. Heart failure: early follow-up after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:422–4.
- Metra M, Gheorghiadu M, Bonow RO, Dei Cas L. Postdischarge assessment after a heart failure hospitalization: the next step forward. *Circulation.* 2010;122:1782–5.
- Hernandez AF, Greiner MA, Fonarow GC, Hammill BG, Heidenreich PA, Yancy CW, et al. Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA.* 2010;303:1716–22.
- Balasubramaniam R, Kistler PM. Atrial fibrillation in heart failure: the chicken or the egg? *Heart.* 2009;95:535–9.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relation of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107:2920–5.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;98:946–52.
- Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1994;89:724–30.
- Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction.* *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:695–703.
- Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet.* 2014;384:2235–43.
- Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, et al. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:295–301.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864–70.
- Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263–72.
- Lip GY, Boos CJ. Antithrombotic treatment in atrial fibrillation. *Heart.* 2006;92:155–61.
- Rewiuk K, Wizner B, Fedyk-Lukasik M, Zdrojewski T, Opolski G, Dubiel JS, et al. Heart failure and atrial fibrillation—does practice meet the anticoagulation guidelines? *Int J Cardiol.* 2012;157:274–5.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69:236–9.
- Tomita H, Kadokami T, Momii H, Kawamura N, Yoshida M, Inou T, et al. Patient factors against stable control of warfarin therapy for Japanese non-valvular atrial fibrillation patients. *Thromb Res.* 2013;132:537–42.
- Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 score. *Chest.* 2013;144:1555–63.
- Gallego P, Roldán V, Marín F, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, et al. SAME-TT2R2 score, time in therapeutic range and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med.* 2014;127:1083–8.
- Boos CJ, Nam M, Camm AJ. Novel oral anticoagulants and stroke prevention in atrial fibrillation and chronic heart failure. *Heart Fail Rev.* 2014;19:391–401.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–92.
- Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency

- of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:321–8.
28. Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wiene W, Clemens A, Van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1885–9.
 29. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitz D, Mueck W, Laux V. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Biol*. 2010;30:376–81.
 30. Frost C, Wang J, Nepal S, Schuster A, Barrett YC, Mosqueda-Garcia R, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:476–548.
 31. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123:2363–72.
 32. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130:138–46.
 33. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129:961–70.
 34. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32:2387–94.
 35. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33:2821–30.
 36. Manzano-Fernández S, Andreu-Cayuelas JM, Marín F, Orenes-Piñero E, Gallego P, Valdés M, et al. Comparación de las ecuaciones de filtrado glomerular estimado para determinar la posología de los nuevos anticoagulantes orales para pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:497–504.
 37. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14:1385–413.