



Carta al Director

Factores de predicción de dosificación inadecuada de rivaroxabán utilizando la ecuación de CKD-EPI

Rivaroxaban Inappropriate Dosage Predictor Factors Using The Ckd-Epi Equation

Sr. Director:

Rivaroxabán está aprobado para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV), con uno o más factores de riesgo. Para su dosificación se recomienda emplear la ecuación de Cockcroft-Gault (CG)¹. Sin embargo, la ecuación Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) es el método de elección para la determinación de la función renal y es la que proporciona la mayoría de los laboratorios de España². Existen discrepancias entre los valores calculados entre ambas ecuaciones que pueden ocasionar errores en las dosis prescritas de rivaroxabán^{3,4}. La prescripción de dosis inadecuadas se relaciona con un pronóstico cardiovascular adverso⁵. El objetivo de nuestro estudio es identificar a grupos de pacientes en los que puedan emplearse indistintamente las ecuaciones CKD-EPI y CG con bajo riesgo de prescripción errónea.

Se realiza un estudio observacional, retrospectivo de pacientes con fibrilación o flutter auricular atendidos en una consulta monográfica de cardiología entre noviembre 2012 y diciembre 2014. Se excluyen a portadores de prótesis metálicas o estenosis mitral reumática moderada o severa y en los que no se disponga de creatinina sérica en los últimos 12 meses o no se registrara en consulta el peso corporal.

Se incluyen 571 pacientes con edad media de $69 \pm 13,6$ años, con $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ $2,8 \pm 1,7$ y HAS-BLED $1,2 \pm 0,8$. Las características basales se exponen en la [tabla 1](#).

Al aplicar la ecuación CKD-EPI, 41 pacientes (7,2%) recibirían dosis inapropiadas de rivaroxabán (nueve por infradosificación, 32 por sobredosificación). En concreto, 509 (89,1%) recibirían la dosis de 20 mg al día, 59 (10,3%) la dosis de 15 mg al día y tres (0,5%) tendrían contraindicada su prescripción. Aplicando la ecuación CG, 487 individuos (85,3%) recibirían la dosis de 20 mg al día, 80 (14,0%) la dosis de 15 mg al día y cuatro pacientes (0,7%) tendrían contraindicada su prescripción.

Tabla 1 – Datos clínicos de la muestra (n = 571)

Sexo masculino	302 (52,9)
Edad (años)	$69 \pm 13,6$
Edad ≥ 75 años	228 (39,9)
$\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ (puntuación)	$2,8 \pm 1,7$
Puntuación $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$	
0-1	136 (23,8)
≥ 2	435 (76,2)
HAS-BLED (puntuación)	$1,2 \pm 0,8$
Puntuación HAS-BLED	
0-2	537 (94)
≥ 3	34 (6)
Peso (kg)	$79,3 \pm 16,1$
Peso corporal (kg)	
≤ 60	75 (13,1)
1-84	306 (53,6)
≥ 85	190 (33,3)
Tipo de arritmia auricular [§]	
Fibrilación auricular	509 (89,2)
Flutter auricular	75 (13,2)
CKD-EPI (mL/min/1,73 m ²)	$79,6 \pm 22,6$
> 50 mL/min/1,73 m ²	508 (89)
30-49 mL/min/1,73 m ²	48 (8,4)
15-29 mL/min/1,73 m ²	12 (2,1)
<15 mL/min/1,73 m ²	3 (0,5)
CKD-EPI < 70 mL/min/1,73 m ²	176 (30,8)
Cockcroft Gault (mL/min)	$90,1 \pm 40,5$
> 50 mL/min	483 (84,6)
30-49 mL/min	73 (12,8)
15-29 mL/min	11 (1,9)
<15 mL/min	4 (0,7)
Hipertensión arterial	375 (65,7)
Diabetes mellitus	138 (24,2)
Ictus, AIT y/o embolia periférica	47 (8,3)
Enfermedad vascular [¶]	55 (9,6)
Insuficiencia cardíaca o FEVI < 40%	59 (10,3)

– Tabla 1 (continuación)

FEVI (%)	60,5 ± 6,8
Cardiopatía hipertensiva	118 (20,7)
Miocardíopatía	26 (4,6)
Valvulopatía izquierda severa	42 (7,4)
Cardiopatía isquémica	55 (9,6)
Revascularización coronaria	
ICP con stents	30 (5,2)
Cirugía coronaria	15 (2,7)
Enfermedad pulmonar	85 (14,9)
Hepatopatía	17 (3)

Las variables cualitativas se expresan como n (%). Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo. FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

§ Un mismo paciente puede presentar fibrilación y flutter auricular.

¶ Enfermedad arterial periférica, infarto de miocardio, placas de ateroma en aorta.

En el análisis univariado, las variables relacionadas con una probabilidad mayor de recibir una dosis inapropiada fueron la escala CHA₂DS₂-VAsC ($p < 0,001$), HAS-BLED ≥ 3 (17,6 vs 6,5%; $p = 0,028$), creatinina ($p < 0,001$); edad ($p < 0,001$), peso ($p < 0,001$), CKD-EPI ($p < 0,001$). Entre los pacientes con discrepancias posológicas los valores de CKD-EPI fueron de $56,44 \pm 10,93$ mL/min/1,73 m² (p10 = 43,6; p90 = 68,9). En el análisis multivariable las variables predictoras significativas de recibir una dosis inapropiada fueron el peso extremo ≤ 60 kg o ≥ 85 kg (2,5 IC 95% 1,2-5,3; $p = 0,013$), la edad ≥ 75 años (7,4 IC 95% 2,7-20,4; $p < 0,001$) y CKD-EPI < 70 mL/min/1,73 m² (23,1 IC 95% 6,9-77,7; $p < 0,001$).

Se construye una escala con estas variables, asignando un punto a la presencia de cada valor (fig. 1). Una puntuación ≥ 2 identifica a pacientes susceptibles de recibir dosis inapropiadas con una sensibilidad del 100%, especificidad del 70,2%, VPP

de 20,6% y un VPN del 100%. El área de la curva ROC es 0,88 (IC 95% 0,85-0,92) ($p < 0,001$). En estos pacientes debería realizarse estimaciones de eClCr y FGe y en caso de confirmar dicha discrepancia realizar un estudio más específico (aclaramiento de creatinina con orina de 24 horas), valorar individualmente el riesgo-beneficio de seleccionar una dosis alta o baja u otro ACOD en el que no haya discrepancias de dosis según la fórmula aplicada⁶. En los individuos con menos de dos criterios podría emplearse indistintamente las ecuaciones CKD-EPI y CG, con lo que, aplicando esta escala el cálculo de CG podría limitarse al 34,9% de los pacientes.

El tamaño de la muestra es pequeño, especialmente en pacientes con enfermedad renal estadios 3-5, lo que puede limitar la potencia estadística. Serán necesarios estudios más amplios para comprobar la validez externa de nuestros resultados.

Financiación

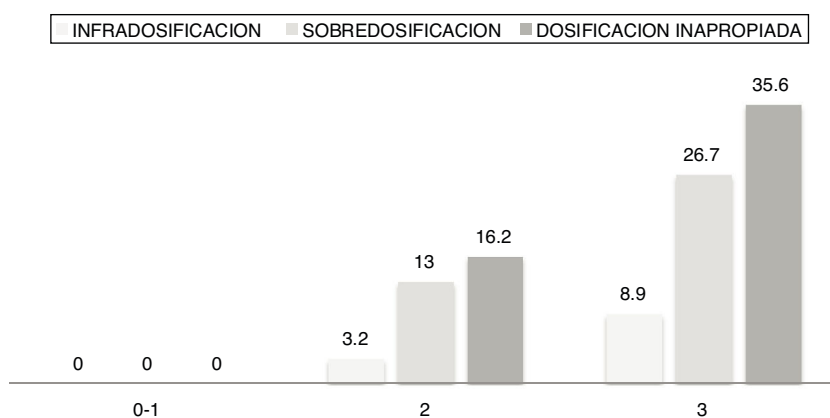
Alejandro Isidoro Pérez Cabeza y Francisco Ruiz Mateas declaran haber recibido honorarios de consultoría por Bayer Hispania, S.L.

Conflicto de intereses

El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin



Se construye una escala de riesgo de prescripción de dosis inapropiada de rivaroxabán al aplicar la ecuación CKD-EPI con las variables edad ≥ 75 años, CKD-EPI < 70 mL/min/1,73 m² y peso extremo (≤ 60 o ≥ 85 kg). Cada variable puntúa 0 (ausencia de la categoría) o 1 (presencia). La suma de cada variable permite un cómputo de 0 a 3 (eje de abscisas). En el eje de ordenadas se expresan los porcentajes de dosis bajas inapropiadas, sobredosificaciones y dosificaciones inapropiadas de rivaroxabán en función del valor de la escala de riesgo. Se considera la ecuación CG el patrón oro.

Figura 1 – Porcentaje de pacientes con prescripción de dosis inadecuada de rivaroxaban en función del número de factores en la escala de riesgo.

- antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330–93.
2. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO.2012.CKD_GL.pdf Access: 5th April 2019.
 3. Manzano-Fernández S, Andreu-Cayuelas JM, Marín F, Orenes-Piñero E, Gallego P, Valdés M, et al. Comparison of estimated glomerular filtration rate equations for dosing new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:497–504.
 4. Pérez Cabeza AI, Chinchurreta Capote PA, González Correa JA, Ruiz Mateas F, Rosas Cervantes G, Rivas Ruiz F, et al. Discrepancies between the use of MDRD-4 IDMS and CKD-EPI equations, instead of the Cockcroft-Gault equation, in the determination of the dosage of direct oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Med Clin (Barc)*. 2018;150:85–91.
 5. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2779–90.
 6. Eppenga WL, Kramers C, Derijks HJ, Wensing M, Wetzels JFM. De Smet PAGM Drug therapy management in patients with renal impairment: how to use creatinine-based formulas in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72:1433–9.

Alejandro Isidoro Pérez Cabeza^{a,*}, José Luis Górriz^b, Rafael Bravo Marqués^a, Pedro Antonio Chinchurreta Capote^a, Sergio López Tejero^a, José Antonio González Correa^c, Fidel Ernesto Mesa Prado^a, Almudena Valle Alberca^a y Francisco Ruiz Mateas^a

^a Servicio de Cardiología. Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga), España

^b Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. INCLIVA. Universidad de Valencia, Valencia, España

^c Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Málaga-IBIMA, Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: alejandroipec@hotmail.com, alejandro.perez.cabeza@juntadeandalucia.es (A.I. Pérez Cabeza).

0211-6995/© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.016>