

Artículo original

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



Sergio Manzano-Fernández^a, José M. Andreu-Cayuelas^a, Francisco Marín^a, Esteban Orenes-Piñero^a, Pilar Gallego^b, Mariano Valdés^a, Vicente Vicente^c, Gregory Y.H. Lip^{d,*} y Vanessa Roldán^c

^a Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Murcia, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Rafael Méndez, Lorca, Murcia, España

^c Unidad de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Murcia, España

^d Haemostasis, Thrombosis and Vascular Biology Unit, University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham, Reino Unido

Historia del artículo:

Recibido el 11 de abril de 2014

Aceptado el 13 de junio de 2014

On-line el 18 de noviembre de 2014

Palabras clave:

Anticoagulante

Función renal

Posología

Fibrilación auricular

RESUMEN

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

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

Resultados: En el conjunto de la población, respecto a la ecuación de Cockcroft-Gault, la discrepancia de la posología de dabigatrán fue del 11,4% con la ecuación *Modification of Diet in Renal Disease* y del 10 con la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; las discrepancias de la posología de rivaroxabán fueron del 10% y el 8,5% respectivamente. La menor discrepancia se observó con apixabán: el 1,4% con la primera y el 1,5% con la segunda. En los pacientes con un valor según la ecuación de Cockcroft-Gault < 60 ml/min o en los pacientes ancianos, las discrepancias en las posologías de dabigatrán y rivaroxabán fueron superiores, entre el 13,2 y el 30,4%. La discrepancia en cuanto a la posología de apixabán se mantuvo en un valor < 5% en estos pacientes.

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

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

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

ABSTRACT

Introduction and objectives: New oral anticoagulants require dosing adjustment according to renal function. We aimed to determine discordance in hypothetical recommended dosing of these drugs using different estimated glomerular filtration rate equations in patients with atrial fibrillation.

Methods: Cross-sectional analysis of 910 patients with atrial fibrillation and an indication for oral anticoagulation. The glomerular filtration rate was estimated using the Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equations. For dabigatran, rivaroxaban, and apixaban we identified dose discordance when there was disagreement in the recommended dose based on different equations.

Results: Among the overall population, relative to Cockcroft-Gault, discordance in dabigatran dosage was 11.4% for Modification of Diet in Renal Disease and 10% for Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, discordance in rivaroxaban dosage was 10% for Modification of Diet in Renal Disease and 8.5% for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. The lowest discordance was observed

Keywords:

Anticoagulant

Renal function

Dosing

Atrial fibrillation

* Autor para correspondencia: University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham B15 7QH, Reino Unido.
Correo electrónico: g.y.h.lip@bham.ac.uk (Gregory Y.H. Lip).

for apixaban: 1.4% for Modification of Diet in Renal Disease and 1.5% for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. In patients with Cockcroft-Gault < 60 mL/min or elderly patients, discordances in dabigatran and rivaroxaban dosages were higher, ranging from 13.2% to 30.4%. Discordance in apixaban dosage remained < 5% in these patients.

Conclusions: Discordance in new oral anticoagulation dosages using different equations is frequent, especially among elderly patients with renal impairment. This discordance was higher in dabigatran and rivaroxaban dosages than in apixaban dosages. Further studies are needed to clarify the clinical importance of these discordances and the optimal anticoagulant dosages depending on the use of different equations to estimate renal function.

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

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

CG: Cockcroft-Gault
 CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
 FA: fibrilación auricular
 FG: filtrado glomerular
 MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*
 NACO: nuevos anticoagulantes orales

INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha habido un interés creciente por el uso de los nuevos anticoagulantes orales (NACO). El dabigatrán, un inhibidor directo de la trombina, el apixabán y el rivaroxabán, inhibidores del factor Xa, se han estudiado en grandes ensayos aleatorizados de fase III; de todos ellos se ha demostrado la no inferioridad o la superioridad en cuanto a la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (FA), en comparación con warfarina en dosis ajustadas, con una frecuencia de hemorragias graves similar o inferior a la observada con la anticoagulación con warfarina monitorizada¹⁻³. Este perfil de seguridad y que estos fármacos no requieran monitorización sistemática son ventajas importantes, dadas las indicaciones más amplias que tienen los tratamientos de anticoagulación oral en las guías clínicas actuales para el tratamiento de los pacientes con FA^{4,5}, lo que puede explicar su uso creciente en estos pacientes⁶. Todos estos NACO se eliminan en parte por depuración renal y requieren un ajuste de las dosis según el estado de la función renal; en consecuencia, la evaluación de la función renal en los pacientes con FA es de gran importancia⁷.

En 2010, el *National Kidney Education Program* estableció la recomendación de que la ecuación del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) y la ecuación de Cockcroft-Gault (CG) podían utilizarse indistintamente para determinar la posología de los fármacos⁸, mientras que la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* señaló que la ecuación de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) podía ser el método de elección para determinar el estadio de la enfermedad renal crónica en este contexto clínico⁹. Sin embargo, la Agencia Europea del Medicamento se mostró reacia a recomendar el uso de estas ecuaciones para tal fin, ya que los ensayos clínicos de fase III en los que se ha evaluado el uso de los NACO en la práctica clínica han utilizado solo la ecuación de CG para el ajuste de la posología de los fármacos¹⁰⁻¹². Por consiguiente, la elección de la ecuación óptima de estimación del filtrado glomerular (FG) que debe utilizarse para evaluar la función renal de un paciente concreto, como guía para el grado de ajuste de la posología, continúa siendo objeto de controversia, en especial en los pacientes con deterioro de la función renal moderado-grave y/o ancianos⁹.

En muchos estudios se han comparado múltiples recomendaciones de ajuste de la posología de los fármacos basadas en diferentes ecuaciones del FG estimado (FGe)¹³⁻¹⁸, pero solo unos pocos han comparado recomendaciones de posología de NACO basadas en la ecuación de CG con las basadas en otras ecuaciones para FGe^{19,20}. Además, ninguno de estos estudios previos ha comparado los tres NACO que ya están incluidos en las guías de práctica clínica. El objetivo del presente estudio es comparar las diferencias existentes en la hipotética posología recomendada de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán usando estimaciones de la función renal basadas en las ecuaciones del estudio MDRD y la CKD-EPI en pacientes con FA.

MÉTODOS

Población en estudio y diseño

En este estudio se incluyó a pacientes consecutivos con FA e indicación de anticoagulación oral de la clínica ambulatoria de anticoagulación. Se registró la historia clínica completa de los pacientes y se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de ellos en el momento de la inclusión. Se determinó el riesgo basal de ictus con la puntuación CHADS₂ (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus e ictus o accidente isquémico transitorio previos [doble]) y la CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años [doble], diabetes mellitus, ictus [doble], enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo [mujer]), según lo descrito en las guías recientes. Se calculó la puntuación de riesgo de hemorragia HAS-BLED (hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, antecedentes de hemorragia o predisposición a ella, labilidad de la razón internacional normalizada, edad > 65 años y toma concomitante de fármacos o alcohol) como medida del riesgo basal de hemorragia. Se excluyó a los pacientes que estaban en hemodiálisis. El estudio recibió la aprobación de los comités de ética locales y se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de los pacientes en el momento de la inclusión.

Estimación del filtrado glomerular

El FGe se calculó con la ecuación de CG ($[(140 - \text{edad}) \times \text{peso [kg]}] / (sCr [\text{mg/dl}] \times 72) (\times 0,85 \text{ para mujeres})$ ²¹, con la ecuación del estudio MDRD de 4 variables trazable a la referencia IDMS (*Isotopic Dilution Mass Spectrophotometry*) ($175 \times [sCr]^{-1,154} \times [\text{edad}]^{-0,203} [\times 1,212 \text{ para afroamericanos}] [\times 0,742 \text{ para mujeres}]$ ²² y con la ecuación CKD-EPI: $141 \times \text{mín.} (sCr / \kappa, 1)^{\alpha} \times \text{máx.} (sCr / \kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{edad}} [\times 1,018 \text{ para mujeres}] [\times 1,159 \text{ para raza negra}]$, donde «sCr» es la creatinina sérica; «κ» es 0,7 para mujeres y 0,9 para varones; «α» es -0,329 para mujeres y -0,411 para varones; «mín.» es el valor mínimo de sCr / κ o 1, y «máx.» es el valor máximo de sCr / κ o 1²³. Los datos correspondientes a las

ecuaciones de FGe se expresan en mililitros por minuto. Los valores de las ecuaciones de MDRD y CKD-EPI (en ml/min/1,73 m²) se multiplicaron por la superficie corporal de cada participante y se dividieron por 1,73 para obtener un valor en mililitros por minuto.

Análisis estadístico

En las variables continuas, se evaluó si la distribución era normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos con distribución normal se presentan en forma de media \pm desviación estándar y los datos sin distribución normal, como mediana [intervalo intercuartílico]. Las variables discretas se expresan en porcentajes.

Las variaciones en las ecuaciones MDRD y CKD-EPI se calcularon como mediana [intervalo intercuartílico] de la diferencia intraindividual entre el valor aportado por cada una de estas dos ecuaciones y la ecuación de CG. Se examinó visualmente la coincidencia entre las ecuaciones MDRD y CKD-EPI y la ecuación CG mediante gráficos de Bland-Altman y se cuantificó mediante los límites del 95% de coincidencia entre las estimaciones. Los límites de la coincidencia corresponden a un intervalo de valores en el que puede afirmarse que se encuentra la diferencia real entre los dos métodos con un intervalo de confianza del 95%. Para los tres NACO (tabla 1), se identificaron las discrepancias de posología cuando había desacuerdo en la dosis recomendada basada en las ecuaciones empleadas para estimar el FG^{24,25}. Para cada NACO, se cuantificó el porcentaje de discrepancia de la dosis como 100 multiplicado por el número total de participantes con discrepancia en la posología y dividido por el número total de participantes estudiados. Se utilizó el coeficiente de acuerdo kappa de Cohen (κ) para detectar las diferencias entre las dosis recomendadas por cada par de ecuaciones. Todos los valores de $p < 0,05$ se aceptaron como estadísticamente significativos. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Formaron la población de estudio 910 pacientes con FA. Sus características clínicas se resumen en la tabla 2. La mediana de la puntuación de riesgo CHADS₂ fue [intervalo intercuartílico, 1-3] y 634 (70%) participantes tenían CHADS₂ ≥ 2 . La mediana de

CHA₂DS₂-VASC fue 4 [intervalo intercuartílico, 3-5] y 840 (92%) participantes tenían CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 . El aclaramiento de creatinina estimado obtenido con la ecuación de (69 [52-89] ml/min) fue inferior al obtenido aplicando las ecuaciones MDRD y CKD-EPI (77 [61-96] y 74 [57-90] ml/min respectivamente; $p < 0,001$ en ambos casos).

La media de las diferencias intraindividuales registradas respecto a la ecuación de CG fue -7,1 [-8,0 a -6,3] ml/min con la MDRD ($p < 0,001$) y -1,0 [-1,7 a -0,2] ml/min con la CKD-EPI ($p < 0,001$). Los límites de coincidencia de las ecuaciones MDRD y CKD-EPI con la ecuación de CG fueron -32,0 a 17,7 ml/min con la MDRD y 3,2-21,2 ml/min con la CKD-EPI (figura 1).

En las figuras 2A-C, se presentan la reclasificación de los pacientes y las posologías recomendadas para los tres NACO según el estado de la función renal basado en las tres ecuaciones de FGe. Se calculó también el porcentaje de discrepancia para los tres NACO con objeto de cuantificar las consecuencias de emplear los diferentes métodos de estimación de la función renal por lo que respecta al tratamiento farmacológico (figuras 3A-C). En la población total del estudio, la discrepancia de la posología de

Tabla 2

Características clínicas de la población en estudio (n = 910)

Edad (años)	74 \pm 9
Varones	451 (50)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	30,1 \pm 5,1
Hipertensión	735 (81)
Diabetes mellitus	234 (26)
Hiperlipemia	358 (39)
Tabaquismo actual	158 (17)
Insuficiencia cardíaca congestiva o FEVI < 40%	249 (27)
Ictus o accidente isquémico transitorio previos	142 (16)
Enfermedad coronaria	171 (19)
Enfermedad arterial periférica	66 (7,3)
Enfermedad renal crónica	86 (9,5)
Función hepática anormal	11 (1,2)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	113 (12)
Consumo de alcohol actual	32 (3,5)
Evento hemorrágico previo	49 (5,4)
Puntuación HAS-BLED	2 [2-3]
Puntuación CHADS ₂	2 [1-3]
Puntuación CHADS ₂ ≥ 2	634 (70)
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASC	4 [3-5]
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 2	840 (92)
Creatinina (mg/dl)	0,95 [0,79-1,16]
Ecuación de CG (ml/min)	69 [52-89]
Ecuación del MDRD (ml/min)	77 [61-96]
Ecuación de la CKD-EPI (ml/min)	74 [57-90]
Tratamiento concomitante	
Tratamiento antiagregante plaquetario	217 (24)
Bloqueadores beta	361 (40)
IECA/ARA-II	479 (53)
Estatinas	271 (30)
Diuréticos de asa	405 (45)
Antagonistas del calcio	243 (27)

Tabla 1

Nuevos anticoagulantes orales en la disfunción renal: designación en prospecto y pautas de administración aprobados en Europa para la enfermedad renal crónica

Fármaco	Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Posología recomendada
Dabigatrán	≥ 50	150 mg dos veces al día
	30-49	110-150 mg dos veces al día*
	< 30	No recomendado
Rivaroxabán	≥ 50	20 mg una vez al día
	15-49	15 mg una vez al día
	< 15	No recomendado
Apixabán	≥ 30	5 mg dos veces al día
	15-29	2,5 mg dos veces al día
	< 15	No recomendado

* Cuando se prescribe dabigatrán, para la mayoría de los pacientes se debe considerar una dosis de 150 mg dos veces al día con preferencia a la de 110 mg dos veces al día, y esta se recomienda en los siguientes casos: pacientes ancianos, de edad ≥ 80 años, uso concomitante de fármacos causantes de interacciones (p. ej., verapamilo), riesgo alto de hemorragia (puntuación HAS-BLED ≥ 3) o deterioro moderado de la función renal (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min). Adaptado con permiso de Heidebuchel et al²⁵.

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CG: Cockcroft-Gault; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

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

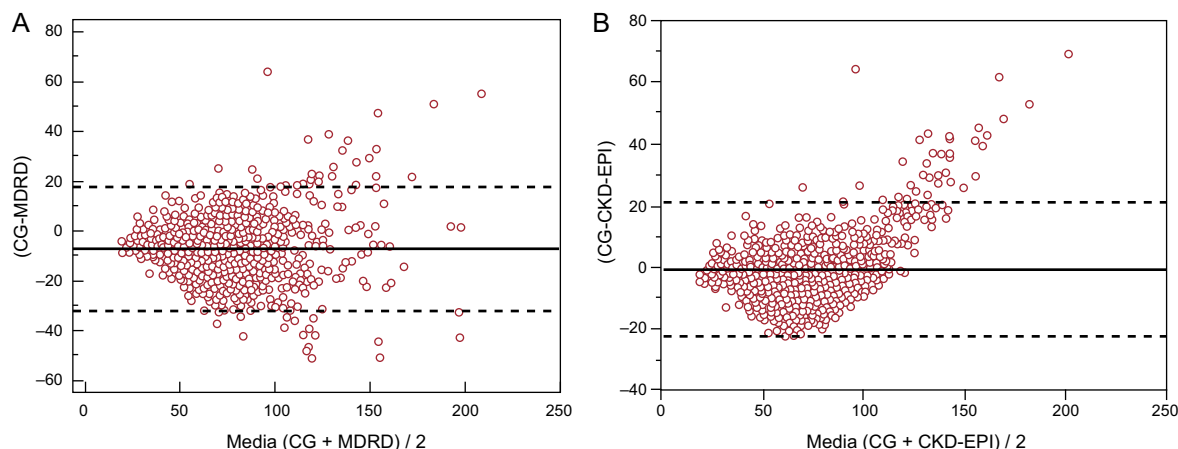


Figura 1. Gráficos de Bland y Altman en los que se muestran las diferencias intraindividuales entre el aclaramiento de creatinina estimado obtenido con la ecuación de Cockcroft-Gault y el filtrado glomerular estimado obtenido con las ecuaciones del *Modification of Diet in Renal Disease* (A) y la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (B). La línea continua indica la diferencia media y la línea a trazos, los límites de coincidencia. CG: Cockcroft-Gault; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*.

dabigatrán según las categorías de la función renal fue del 11,4% (n = 104) con MDRD ($\kappa = 0,614$; $p < 0,001$) y el 10,0% (n = 91) con CKD-EPI ($\kappa = 0,680$; $p < 0,001$), mientras que la discrepancia en la posología de rivaroxabán respecto a la de la ecuación de CG fue del 10,0% (n = 91) con MDRD ($\kappa = 0,654$; $p < 0,001$) y el 8,5% (n = 77) con CKD-EPI ($\kappa = 0,721$; $p < 0,001$). La discrepancia más baja fue la observada respecto a apixabán: el 1,4% (n = 13) con MDRD ($\kappa = 0,704$; $p < 0,001$) y el 1,5% (n = 14) con CKD-EPI ($\kappa = 0,751$; $p < 0,001$).

En los pacientes con un deterioro de la función renal moderado-grave (CG, < 60 ml/min, n = 339), la discrepancia fue superior a la observada en el conjunto de la población en estudio. La discrepancia en la posología de dabigatrán fue del 30,4% (n = 103) con MDRD y el 26,5% (n = 90) con CKD-EPI, mientras que la discrepancia en la posología de rivaroxabán respecto a la ecuación de CG fue del 26,5% (n = 90) con MDRD y el 22,4% (n = 76) con CKD-EPI. La menor discrepancia fue la observada con apixabán, del 3,8% (n = 13) con MDRD y el 4,1% (n = 14) con CKD-EPI.

En los pacientes ancianos (edad ≥ 75 años, n = 476), la discrepancia fue también superior a la observada en el conjunto de la población en estudio, pero inferior a la de los pacientes con disfunción renal moderada-grave. La discrepancia en la posología de dabigatrán fue del 18,3% (n = 87) con MDRD y el 15,1% (n = 72) con CKD-EPI, mientras que la discrepancia en la posología de rivaroxabán respecto a la ecuación de CG fue del 16,2% (n = 77) con MDRD y el 13,2% (n = 63) con CKD-EPI. En los pacientes con deterioro de la función renal, la menor discrepancia fue la observada con apixabán, del 2,1% (n = 10) con MDRD y el 1,9% (n = 9) con CKD-EPI (figura 3 C).

Tal como se detalla en la tabla 3, era muy probable que usar las ecuaciones MDRD o CKD-EPI se tradujera en una posología recomendada del fármaco más alta, sobre todo por lo que respecta a dabigatrán y rivaroxabán.

DISCUSIÓN

Los resultados principales de este estudio pueden resumirse como sigue: en primer lugar, en comparación con la ecuación de CG, tanto MDRD como CKD-EPI sobrestiman el FGe. En segundo lugar, cuando se emplean estas ecuaciones en lugar de la ecuación de CG, las discrepancias son mayores en las posologías de dabigatrán y rivaroxabán que en las de apixabán. En tercer lugar, la mayor parte de las discrepancias se asociaron a una sobrestimación de la función

renal. Por último, en los pacientes con CG < 60 ml/min y los ancianos (edad ≥ 75 años), la discrepancia en las posologías de dabigatrán y rivaroxabán fue superior (13,2-30,4%) a la observada en el conjunto de la población. La discrepancia en la posología de apixabán se mantuvo también por debajo del 5% en este subgrupo de pacientes.

En la práctica clínica, el FG se estima predominantemente empleando ecuaciones²⁶. Históricamente, la utilizada en clínica con mayor frecuencia para estimar el FG es la ecuación de CG²¹. Dicha ecuación se presenta en unidades sin ajustar respecto a superficie corporal, lo que es apropiado para el ajuste de la posología de los fármacos. La ecuación MDRD proporciona estimaciones del FG más exactas que las de la ecuación de CG¹⁸ y hoy se emplea ampliamente en los laboratorios de análisis clínicos de todo el mundo siempre que se indica la creatinina sérica²⁷. No obstante, hay poca información publicada sobre el buen funcionamiento de esta ecuación en los pacientes ancianos (como los que presentan FA y necesitan un tratamiento con NACO²⁸), y a menudo su uso sobrestima²⁷ el FG medido en pacientes con valores > 60 ml/min/1,73 m². La ecuación CKD-EPI se ha desarrollado recientemente con la finalidad específica de superar esta limitación, y es más exacta que la ecuación del estudio MDRD, en especial en los valores más altos de FG^{23,29}. Aunque los datos que documentan su utilidad para establecer la posología de los fármacos son escasos³⁰, es probable que sea similar a la ecuación MDRD, dado su funcionamiento, parecido en los valores más bajos de FG, en los que es frecuente el ajuste de las dosis.

El presente estudio pone de manifiesto que el FGe obtenido con las ecuaciones MDRD y CKD-EPI es uniformemente superior a lo obtenido con la ecuación de CG. Estos resultados concuerdan con los de varios estudios retrospectivos realizados en más de 20.000 pacientes con enfermedad renal crónica, en los que se indicó que el uso de la ecuación MDRD sobrestima el aclaramiento de creatinina, lo cual conduce a emplear dosis de medicación significativamente superiores a las calculadas con la ecuación de CG^{13,14,31,32}. La falta de un ajuste renal apropiado de la posología de los NACO puede conducir a eventos adversos graves, por lo que los resultados de este estudio pueden tener trascendencia clínica.

Como ya se ha mencionado, al utilizar la ecuación MDRD o la CKD-EPI en vez de la ecuación de CG en pacientes con deterioro de la función renal moderado-grave, se han observado discrepancias de posología de dabigatrán y rivaroxabán de alrededor de un 25-30%. Esta observación concuerda con lo indicado por un estudio previo, que describió una discrepancia del 50% en las dosis de dabigatrán al emplear las ecuaciones MDRD o CKD-EPI en pacientes con

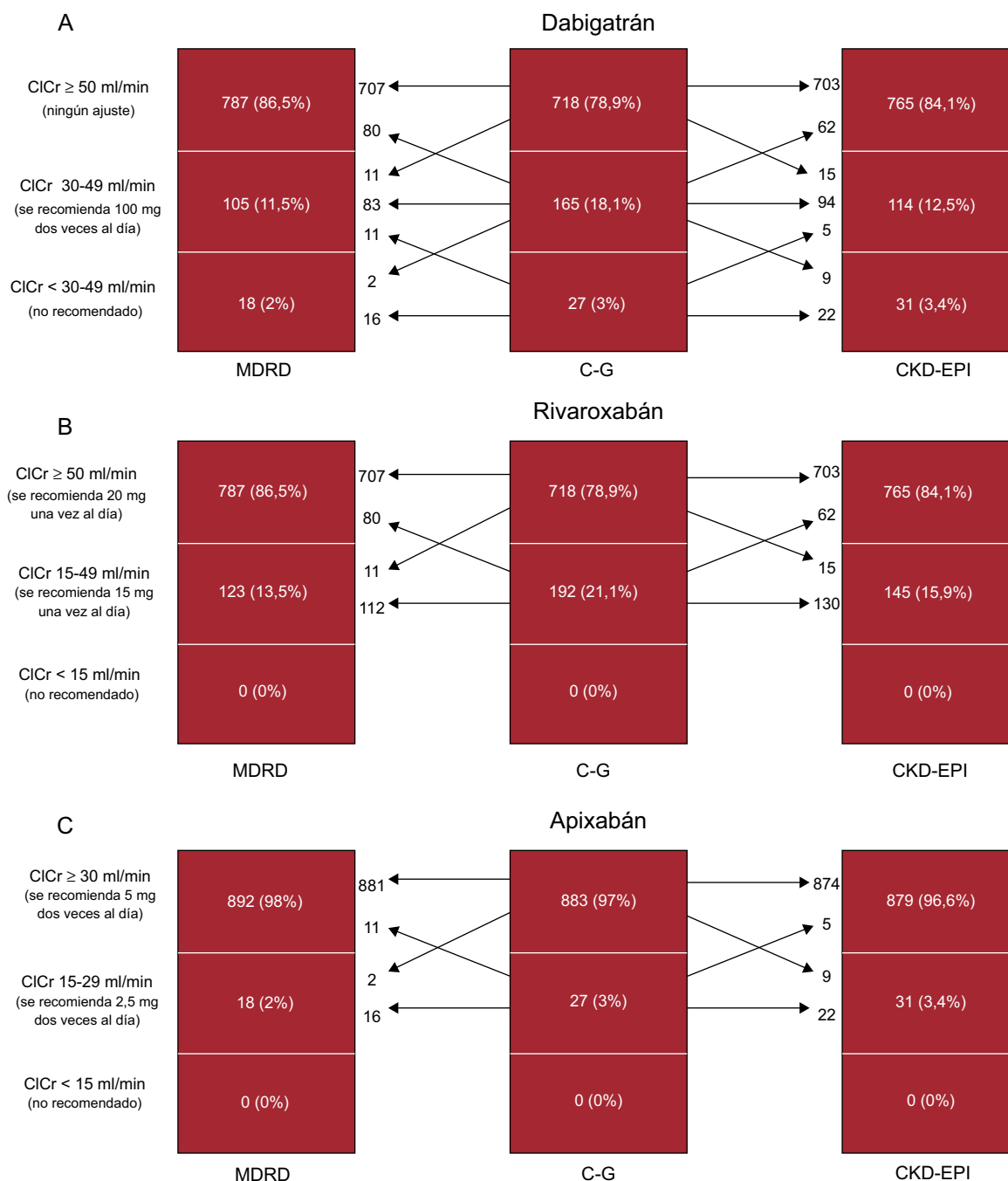


Figura 2. Discrepancias en la posología de los nuevos anticoagulantes orales en función de las ecuaciones utilizadas para calcular el filtrado glomerular estimado. C-G: Cockcroft-Gault; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; ClCr: aclaramiento de creatinina; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*.

FG < 30 ml/min³³, de modo que comportó en todos los casos el uso de una dosis superior a la administrada al utilizar la ecuación de CG. Se observó también que la mayor parte de las discrepancias corresponden a una sobrestimación de la función renal en este subgrupo de pacientes.

Fortalezas y limitaciones

Uno de los puntos fuertes del presente estudio es que, por primera vez, se comparan las recomendaciones posológicas de dabigatran, rivaroxaban y apixaban basadas en la ecuación de CG con las basadas en las ecuaciones MDRD y CKD-EPI en una cohorte de pacientes ancianos con FA. Coincidiendo con lo indicado por los

resultados de este estudio, un análisis previo de más de 4.000 pacientes con FA de atención primaria mostró que podría haber riesgos clínicamente importantes al prescribir dabigatran o rivaroxaban si se usa la fórmula del MDRD en vez de la de CG, en especial en los pacientes ancianos. De los pacientes de edad ≥ 80 años, al 14,9% se lo consideró no elegible para el uso de dabigatran según la ecuación de CG, pero habría sido elegible si se hubiera aplicado la ecuación MDRD. Por lo que respecta al rivaroxaban, al 0,3% se lo habría considerado incorrectamente elegible para el tratamiento y el 13,5% habría recibido una dosis demasiado alta¹⁹. Además, Hijazi et al³⁴ han descrito recientemente que las tasas de ictus, mortalidad y hemorragia mayor aumentan a medida que empeora la función renal. Ambas dosis de dabigatran (110 y 150 mg) mostraron una eficacia que concordaba con la del ensayo

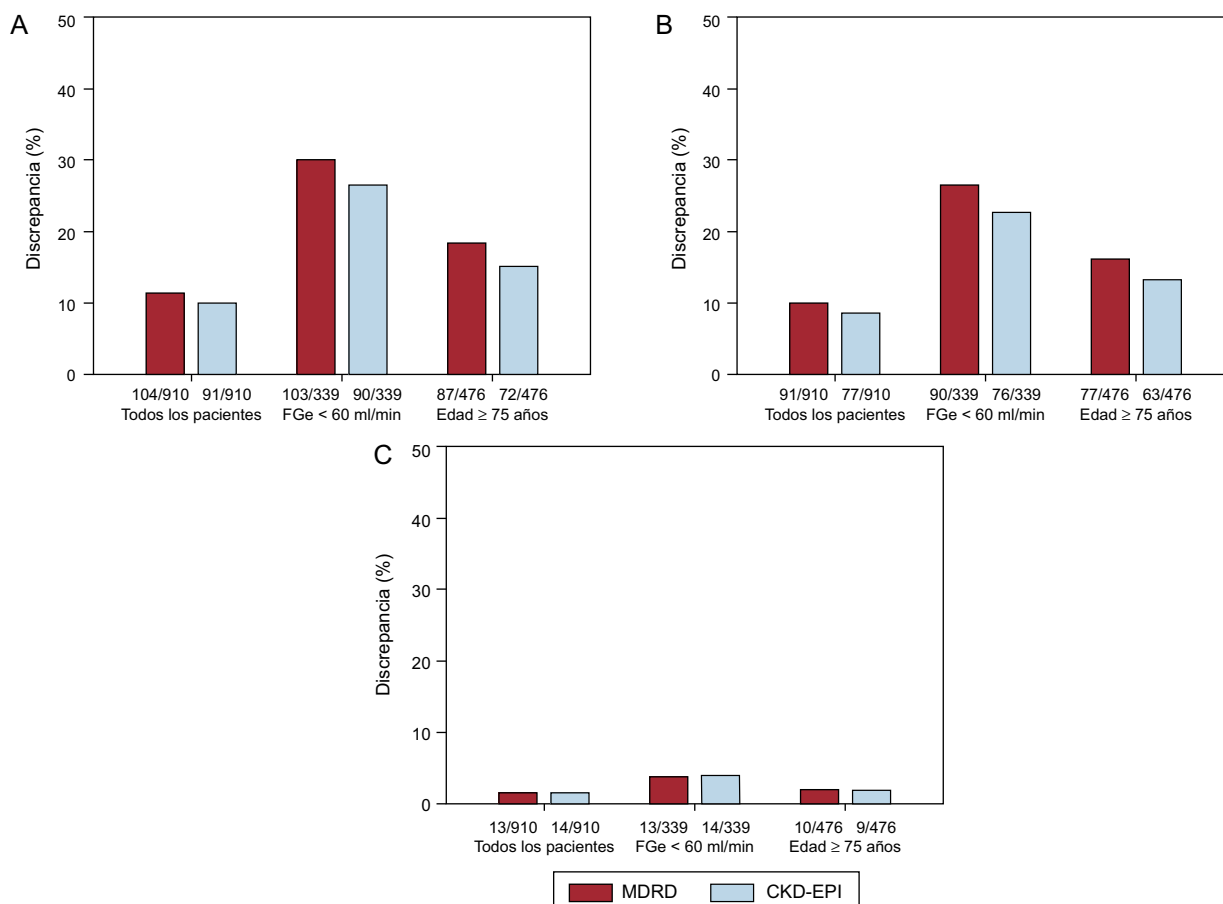


Figura 3. Porcentajes de discrepancia entre las ecuaciones del *Modification of Diet in Renal Disease* y la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* en comparación con la posología recomendada según la ecuación de Cockcroft-Gault. A: dabigatrán. B: rivaroxabán. C: apixabán. CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; FGe: filtrado glomerular estimado; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*.

general respecto a la warfarina en todo el espectro de valores de función renal por lo que respecta al objetivo principal formado por ictus o embolia sistémica. Al estimar el FG con la ecuación CKD-EPI más reciente, se observó una significativamente mayor reducción relativa del riesgo de hemorragia mayor con ambas dosis de dabigatrán en los pacientes con FGe > 80 ml/min. Además, un

análisis de los datos del ensayo RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) reveló que un subgrupo de los participantes de edad > 75 años sin deterioro de la función renal presentaba un aumento del riesgo de hemorragia³⁵. Conjuntamente con los informes recientes de casos de hemorragia grave con dabigatrán en adultos ancianos con función renal reducida³⁶⁻³⁸,

Tabla 3

Concordancia de las posologías recomendadas de los fármacos con la ecuación de Cockcroft-Gault en comparación con el filtrado glomerular estimado obtenido con la ecuación del *Modification of Diet in Renal Disease* y la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

	MDRD				CKD-EPI	
	Discrepancia	Porcentaje de discrepancia		Discrepancia	Porcentaje de discrepancia	
		< ecuación de CG	> ecuación de CG		< ecuación de CG	> ecuación de CG
<i>Población total del estudio (N = 910)</i>						
Dabigatrán	104 (11,4)	13 (12,5)	91 (87,5)	91 (10)	24 (32,7)	67 (67,3)
Rivaroxabán	91 (10,0)	11 (12,0)	80 (88,0)	77 (8,5)	15 (19,5)	62 (80,5)
Apixabán	13 (1,4)	2 (15,4)	11 (84,6)	14 (1,5)	9 (64,3)	5 (35,7)
<i>Pacientes con ecuación de CG < 60 ml/min (n = 339)</i>						
Dabigatrán	103 (30,4)	12 (11,7)	91 (88,3)	90 (26,5)	23 (25,6)	67 (74,4)
Rivaroxabán	90 (26,5)	10 (11,1)	80 (88,9)	76 (22,4)	14 (18,4)	62 (81,6)
Apixabán	13 (3,8)	2 (15,4)	11 (84,6)	14 (4,1)	9 (64,3)	5 (35,7)
<i>Pacientes de edad ≥ 75 años (n = 476)</i>						
Dabigatrán	87 (18,3)	3 (3,4)	84 (96,6)	72 (15,1)	10 (13,9)	62 (86,1)
Rivaroxabán	77 (16,2)	2 (2,6)	75 (97,4)	63 (13,2)	5 (7,9)	58 (92,1)
Apixabán	10 (2,1)	1 (10,0)	9 (90,0)	9 (1,9)	5 (55,6)	4 (44,4)

CG: Cockcroft-Gault; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*. Los datos expresan n (%).

esta observación también indica que la dosis superior de NACO calculada con las ecuaciones MDRD y CKD-EPI podría resultar peligrosa para los adultos de edad avanzada y función renal reducida. Tiene interés señalar que apixabán fue la excepción, ya que con este fármaco se observó la discrepancia más baja entre los dos métodos. Un subestudio del ensayo ARISTOTLE³⁹ sobre la disfunción renal mostró que el porcentaje de pacientes con deterioro de la función renal era similar, con independencia del método utilizado para la determinación, aunque no se hicieron comparaciones. En este contexto de ensayo clínico, la dosis de apixabán se redujo generalmente por la presencia de dos de las siguientes características: edad > 80 años, peso < 60 kg o creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/ml³, y no por una reducción del FGe como con dabigatrán o rivaroxabán^{1,2}. Sin embargo (tabla 1), la guía de práctica clínica recientemente publicada de la *European Heart Rhythm Association* sobre el uso de NACO en pacientes con FA recomienda el empleo de apixabán (2,5 mg dos veces al día) en pacientes con FGe en 15-29 ml/min²⁵.

En 2010, las recomendaciones del *National Kidney Education Program* y la *Food and Drug Administration* establecieron que la MDRD y la CG podían usarse indistintamente para el cálculo de las dosis de los fármacos^{8,40}. Contrariamente a esta recomendación, los resultados del presente estudio y los de varios estudios previos no respaldan la sustitución por la ecuación MDRD o la CKD-EPI para usarlas en lugar de la ecuación de CG para el cálculo de las dosis de los fármacos^{32,41-44}. En opinión de los investigadores del presente estudio, los clínicos deben conocer plenamente las consecuencias que tiene el uso de las ecuaciones MDRD y CKD-EPI en vez de la de CG, en especial en pacientes con deterioro de la función renal moderada-grave y los ancianos, en quienes la discrepancia entre las tres ecuaciones en cuanto a FGe es máxima³³. Es importante señalar que los prospectos de medicación aprobados por la *Food and Drug Administration* y las recomendaciones del *National Kidney Education Program* no constituyen referencias sobre cómo se debe establecer las dosis de fármacos específicos en todos los pacientes. Siempre existirán diferencias entre las ecuaciones utilizadas para estimar la función renal y la posología de los fármacos. En consecuencia, sea cual fuere la ecuación utilizada, debe prevalecer el juicio clínico. Cuando se les presentan diferentes estimaciones de la función renal que podrían traducirse en pautas posológicas diferentes de un fármaco, los clínicos deben optar por la posología que optimice la relación riesgo-beneficio en la situación clínica específica de un paciente concreto. Cuando no se prevé que las ecuaciones de estimación proporcionen medidas exactas de la función renal, puede ser razonable obtener una muestra de orina con registro exacto del tiempo, para calcular el aclaramiento de creatinina medido.

Es una limitación del presente estudio el bajo número de pacientes con disfunción renal grave en la población en estudio, que puede haber llevado a una concordancia superior a la esperada en una población con alta prevalencia de enfermedad renal crónica. Además, se utilizaron las recomendaciones de posología de los fármacos como criterio de valoración, en vez de los cambios de posología observados realmente en la práctica clínica. Finalmente, la falta de mediciones directas del FG es otra importante limitación del estudio, pero este método rara vez se utiliza en la práctica clínica diaria.

CONCLUSIONES

La discrepancia entre las hipotéticas posologías recomendadas de los NACO empleando diferentes FGe es frecuente en los pacientes con FA, sobre todo los ancianos con deterioro de la función renal. Es de destacar que esta discrepancia fue mayor para las posologías de dabigatrán y rivaroxabán que para la de apixabán. Serán necesarios nuevos estudios para esclarecer la importancia clínica de estas discrepancias y determinar la posología óptima de

los anticoagulantes en función del uso de diferentes ecuaciones de FG para estimar la función renal de los pacientes con FA.

FINANCIACIÓN

Este trabajo se financió en parte con la PI 11/1256 del ISCIII (Instituto de Salud Carlos III) y por el IMIB (Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria).

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. 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; ROCKET AF Investigators. 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; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-92.
- European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31:2369-429.
- Rodríguez-Mañero M, Cordero A, Bertomeu-González V, Moreno-Arribas J, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, et al. Impacto de los nuevos criterios para el tratamiento anticoagulante de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:649-53.
- Leal-Hernández M, Marín F. Uso del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular en atención primaria. Importancia del control del INR. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:419.
- Nimmo C, Wright M, Goldsmith D. Management of atrial fibrillation in chronic kidney disease: double trouble. *Am Heart J.* 2013;166:230-9.
- National Kidney Disease Education Program. Chronic kidney disease and drug dosing: information for providers (revised January 2010) [citado 5 Abr 2014]. Disponible en: <http://nkdep.nih.gov/resources/ckd-drug-dosing-508.pdf>
- Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, Bennett WM, Decker BS, Eckardt KU, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011;80:1122-37.
- European Medicines Agency. Annex I. Summary of product characteristics: Pradaxa [citado 5 Abr 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
- European Medicines Agency. Annex I. Summary of product characteristics: Xarelto [citado 5 Abr 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
- European Medicines Agency. Annex I. Summary of product characteristics: Eliquis [citado 5 Abr 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
- Gill J, Malyuk R, Djurdjev O, Levin A. Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group—a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2894-9.
- Golik MV, Lawrence KR. Comparison of dosing recommendations for antimicrobial drugs based on two methods for assessing kidney function: Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease. *Pharmacotherapy.* 2008;28:1125-32.
- Jennings S, De Lemos ML, Levin A, Murray N. Evaluation of creatinine-based formulas in dosing adjustment of cancer drugs other than carboplatin. *J Oncol Pharm Pract.* 2010;16:113-9.
- Melloni C, Peterson ED, Chen AY, Szczech LA, Newby LK, Harrington RA, et al. Cockcroft-Gault versus modification of diet in renal disease: importance of glomerular filtration rate formula for classification of chronic kidney disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:991-6.
- Reiffel JA, Appel G. Importance of QT interval determination and renal function assessment during antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2001;6:111-9.
- Spruill WJ, Wade WE, Cobb 3rd HH. Continuing the use of the Cockcroft-Gault equation for drug dosing in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86:468-70.
- Maccallum PK, Mathur R, Hull SA, Saja K, Green L, Morris JK, et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2013;3:e003343.

20. Lum CJ, Azuma S. A comparison of methods for estimating glomerular filtration rate for a population in Hawai'i with non-valvular atrial fibrillation. *Hawaii J Med Public Health*. 2013;72(9 Suppl 4):27–9.
21. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31–41.
22. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D; Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999;130:461–70.
23. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro 3rd AF, Feldman HI, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604–12.
24. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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. *Eur Heart J*. 2012;33:2719–47.
25. 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.
26. Andreu-Cayuelas JM, Marín F, Flores-Blanco PJ, García Alberola A, Manzano-Fernández S. Methods of kidney function assessment in non-valvular atrial fibrillation in the era of new oral anticoagulants. *Eur J Intern Med*. 2014;25:e71–2.
27. Miller WG. Estimating glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:1017–9.
28. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259–69.
29. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis*. 2010;56:486–95.
30. Wargo KA, English TM. Evaluation of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation for dosing antimicrobials. *Ann Pharmacother*. 2010;44:439–46.
31. Wargo KA, Eiland 3rd EH, Hamm W, English TM, Phillippe HM. Comparison of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for antimicrobial dosage adjustments. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1248–53.
32. Hermsen ED, Maiefski M, Florescu MC, Qiu F, Rupp ME. Comparison of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for dosing antimicrobials. *Pharmacotherapy*. 2009;29:649–55.
33. Dowling TC, Wang ES, Ferrucci L, Sorkin JD. Glomerular filtration rate equations overestimate creatinine clearance in older individuals enrolled in the Baltimore Longitudinal Study on Aging: impact on renal drug dosing. *Pharmacotherapy*. 2013;33:912–21.
34. 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.
35. 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.
36. Legrand M, Mateo J, Aribaud A, Ginisty S, Eftekhari P, Huy PT, et al. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med*. 2011;171:1285–6.
37. Freshour JE, Hudson JQ, Stevens AB, Franks AS. Epistaxis associated with dabigatran in an elderly patient with reduced creatinine clearance. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69:1184–6.
38. Wychowski MK, Kouides PA. Dabigatran-induced gastrointestinal bleeding in an elderly patient with moderate renal impairment. *Ann Pharmacother*. 2012;46:10.
39. 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.
40. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data analysis, and impact on dosing and labeling [citado 5 Abr 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm204959.pdf>
41. Lalonde RL, Wagner JA. Drug development perspective on pharmacokinetic studies of new drugs in patients with renal impairment. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86:557–61.
42. Spruill WJ, Wade WE, Cobb 3rd HH. Comparison of estimated glomerular filtration rate with estimated creatinine clearance in the dosing of drugs requiring adjustments in elderly patients with declining renal function. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008;6:153–60.
43. Wolowich WR, Raymo L, Rodriguez JC. Problems with the use of the Modified Diet in Renal Disease formula to estimate renal function. *Pharmacotherapy*. 2005;25:1283–4.
44. Dowling TC, Matzke GR, Murphy JE. Estimated GFR vs creatinine clearance for drug dosing. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:984–5.