



Original

## Discrepancias entre el empleo de las ecuaciones MDRD-4 IDMS y CKD-EPI en vez de la de Cockcroft-Gault en la determinación de la posología de los anticoagulantes orales directos en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Alejandro Isidoro Pérez Cabeza<sup>a,\*</sup>, Pedro Antonio Chinchurreta Capote<sup>a</sup>,  
Jose Antonio González Correa<sup>b</sup>, Francisco Ruiz Mateas<sup>a</sup>, Gabriel Rosas Cervantes<sup>a</sup>,  
Francisco Rivas Ruiz<sup>c</sup>, Almudena Valle Alberca<sup>a</sup> y Rafael Bravo Marqués<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

<sup>b</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Málaga, Málaga, España

<sup>c</sup> Unidad de Investigación, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 12 de enero de 2017

Aceptado el 1 de junio de 2017

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Fibrilación auricular

Anticoagulantes orales directos

Función renal

Posología

### R E S U M E N

**Fundamento y objetivo:** Los anticoagulantes orales directos (ACOD) precisan ajuste de dosis según el *estimated clearance creatinine* (eClCr, «aclaramiento de creatinina estimado») por la ecuación de Cockcroft-Gault (CG). Existen discrepancias entre las ecuaciones que estiman el filtrado glomerular (FGe). Analizamos cómo afecta a la posología recomendada para los ACOD el empleo de las ecuaciones CKD-EPI y MDRD-4 IDMS.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con fibrilación auricular no valvular atendidos en una consulta de cardiología entre noviembre de 2012 y agosto de 2014. Se reclasifican los pacientes según la posología recomendada para dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán en función de la ecuación de FGe empleada. Se tienen en cuenta otros factores clínicos, según ficha técnica. Analizamos el porcentaje de discordancia.

**Resultados:** Se estudian 454 pacientes, 53,3% hombres, con una edad media de  $68,7 \pm 13,8$  años. La media de las diferencias intraindividuales registradas respecto a la ecuación de GC fue de  $3,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  con MDRD-4 IDMS (IC 95% 1,4-6,4;  $p=0,003$ ) y  $11,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  con CKD-EPI (IC 95% 8,9-13,7;  $p<0,001$ ). Se observa un gradiente en la discordancia de la posología (apixabán 1,1%, dabigatrán 3,5%, edoxabán 5,7%, rivaroxabán 8,4% con MDRD-4 IDMS). Las diferencias se limitaron a los pacientes con  $\text{eClCr} < 60 \text{ ml/min}$  y fueron más manifiestas en  $\geq 75$  años, en los que las ecuaciones de FGe sobreestiman la función renal.

**Conclusiones:** En pacientes con fibrilación auricular no valvular, especialmente con insuficiencia renal y en ancianos, las ecuaciones de FGe tienden a sobreestimar la función renal respecto a CG y, por ello, a recomendar una sobredosificación de los ACOD.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## 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

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Atrial fibrillation

Direct oral anticoagulants

Renal function

Dosing

**Background and objective:** Direct oral anticoagulants (DOACs) require dose adjustment according to estimated clearance creatinine (eClCr) using the Cockcroft-Gault (CG) equation. There are discrepancies with the equations that estimate glomerular filtration rate (eGFR). We analyse how the use of the CKD-EPI and MDRD-4 IDMS equations affect the recommended dosage for ACODs.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [alejandroipec@hotmail.com](mailto:alejandroipec@hotmail.com) (A.I. Pérez Cabeza).

**Patients and methods:** Retrospective study of patients with non-valvular atrial fibrillation seen at a cardiology clinic between November 2012 and August 2014. Patients were reclassified according to the recommended dosage for dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban, based on the eGFR equation used. Other clinical factors are taken into account, according to the product label. We analysed the percentage of discordance.

**Results:** Four hundred and fifty-four patients, 53.3% men, with a mean age of  $68.7 \pm 13.8$  years were studied. The mean intra-individual differences recorded for the CG equation were  $3.9 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  with MDRD-4 IDMS (95% CI 1.4-6.4,  $P = .003$ ) and  $11.3 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  with CKD-EPI (95% CI 8.9-13.7,  $P < .001$ ). A gradient is observed in the discordance of the posology (apixaban 1.1%, dabigatran 3.5%, edoxaban 5.7%, rivaroxaban 8.4% with MDRD-4 IDMS). Differences were limited to patients with  $\text{eClCr} < 60 \text{ ml/min}$  and were more evident in  $\geq 75$  years in which the eGFR equations overestimate renal function.

**Conclusions:** In patients with non-valvular atrial fibrillation, especially with renal failure and in the elderly, eGFR equations tend to overestimate renal function relative to CG and therefore suggest an overdose of DOACs.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La fibrilación auricular es la arritmia más prevalente en la práctica clínica, especialmente en pacientes ancianos, y se asocia a una elevada tasa de morbimortalidad<sup>1</sup>. Los anticoagulantes orales son el tratamiento de elección para reducir el riesgo de ictus y embolias periféricas. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) han demostrado en los ensayos pivotaes ser al menos tan eficaces y seguros como la warfarina en la reducción de episodios tromboembólicos, disminuyendo la incidencia de hemorragias intracraniales<sup>2</sup>. Tienen una ventana terapéutica amplia, una relación dosis-efecto predecible y presentan escasas interacciones medicamentosas, lo que permite una dosificación con base en parámetros clínicos sencillos<sup>3</sup>. El método utilizado para estimar la función renal durante el desarrollo clínico de los ACOD fue la ecuación de Cockcroft-Gault (CG) y es la que se recomienda aplicar<sup>4</sup>. Hace una estimación del aclaramiento de creatinina (eClCr), que se expresa en ml/min. La ecuación *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) 4 se desarrolló en personas con enfermedad renal crónica y sus principales limitaciones son la imprecisión y la subestimación sistemática cuando los valores de filtrado glomerular estimado (FGe) son superiores a  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ <sup>5</sup>. Tras la estandarización de la medida de la creatinina, la ecuación recomendada pasó a ser la MDRD-4 *isotope dilution mass spectrometry* (IDMS, «espectrofotometría de masa por dilución isotópica»), que introduce un factor de corrección cuando el método de medida de la creatinina presenta trazabilidad respecto al método de referencia de IDMS<sup>6</sup>. Los resultados de la ecuación *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) son más exactos y precisos, en especial para valores de FG mayores de  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ <sup>7</sup>. Las guías de práctica clínica de la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* la recomiendan como método de elección para la determinación de la función renal<sup>8</sup>. Existen discrepancias del FGe calculado por estas ecuaciones con el eClCr de la fórmula de CG, que pueden condicionar errores en la dosificación de los fármacos, especialmente en ancianos e individuos con enfermedad renal en estadios 3-5<sup>9</sup>. No está claro qué impacto puede tener en la práctica clínica habitual al tener en cuenta otros parámetros que condicionan la dosificación de los ACOD (edad, creatinina, peso corporal, riesgo hemorrágico). Hemos analizado en una muestra de pacientes con fibrilación auricular no valvular atendidos en consulta de cardiología cómo afecta el uso de las distintas ecuaciones de FGe a la posología recomendada en ficha técnica para los 4 ACOD comercializados (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán).

## Pacientes y métodos

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, llevado a cabo en el Hospital Costa del Sol, que es un centro hospitalario de segundo nivel. Se incluyó a pacientes atendidos en una consulta

monográfica de cardiología entre noviembre de 2012 y agosto de 2014, derivados desde Urgencias con diagnóstico de fibrilación o flutter auricular. Dicha consulta prioriza la asistencia a pacientes sin estudio cardiológico previo o en los que se plantea una cardioversión eléctrica. Se excluyeron los portadores de prótesis metálicas o estenosis mitral reumática moderada o grave y aquellos de los que no se disponía del dato de la creatinina sérica en los últimos 12 meses o cuyo peso corporal no se registrara en consulta. Se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos procedentes de la historia clínica, así como la determinación de creatinina sérica más reciente con respecto a la consulta monográfica. Se valoró el riesgo tromboembólico con la escala  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  y el riesgo hemorrágico con la escala HAS-BLED. Se calculó el eClCr con la ecuación de CG, expresándose en mililitros por minuto. El FGe se calculó con las ecuaciones CKD-EPI y MDRD-4 IDMS, expresándose en  $\text{ml/min/1,73 m}^2$ .

Se reclasificaron los pacientes según la posología recomendada para los distintos ACOD en función de la ecuación empleada para calcular el FGe (CKD-EPI y MDRD-4 IDMS), haciendo un análisis de la muestra global y de subgrupos: individuos con edad  $\geq 75$  años, con y sin enfermedad renal estadios 3-5 ( $\text{eClCr} < 60 \text{ ml/min}$ ). Se tuvieron en cuenta otros factores clínicos (edad, peso corporal, creatinina, riesgo hemorrágico), tal como indican las respectivas fichas técnicas. En el caso de dabigatrán, se seleccionó la dosis de  $150 \text{ mg/12 h}$ , salvo para pacientes con edad  $\geq 80$  años o que cumplieran al menos 2 criterios de los siguientes: FGe entre  $30\text{-}49 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , edad entre 75-79 años,  $\text{HAS-BLED} \geq 3$ , a los que se asignó  $110 \text{ mg/12 h}$ . Para rivaroxabán se asignó la dosis de  $20 \text{ mg/24 h}$ , salvo aquellos con FGe entre  $15\text{-}49 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , en los que se seleccionó  $15 \text{ mg/24 h}$ . Para edoxabán se asumió la dosis de  $60 \text{ mg/24 h}$ , salvo en los casos con FGe entre  $15\text{-}49 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  o peso  $\leq 60 \text{ kg}$ , en los que se asignó la de  $30 \text{ mg/24 h}$ . Para apixabán la dosis estándar es de  $5 \text{ mg/12 h}$ , salvo en aquellos con FGe entre  $15\text{-}29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  o que cumplieran al menos 2 de los siguientes criterios: creatinina  $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$ , edad  $\geq 80$  años o peso  $\leq 60 \text{ kg}$ , a los que se asignó una dosis de  $2,5 \text{ mg/12 h}$ . Dabigatrán está contraindicado en individuos con  $\text{FGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , mientras que el resto de los ACOD están contraindicados con  $\text{FGe} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

Se realizó un análisis descriptivo, expresándose las variables categóricas como frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas, como media y desviación estándar o como mediana y cuartiles Q1 y Q3 si no seguían una distribución normal. Las diferencias entre el valor del eClCr por CG y el FGe por MDRD-4 IDMS y CKD-EPI se analizaron con la prueba t de Student para una muestra. La coincidencia de las ecuaciones MDRD-4 IDMS y CKD-EPI con la ecuación de CG se examinó con los gráficos de Bland-Altman. Se empleó el coeficiente de acuerdo Kappa de Cohen para detectar las diferencias entre las dosis recomendadas por cada par de ecuaciones. Los

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8762538>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8762538>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)