

has been reported.⁷ Like the above cases with intravascular lymphoma and/or embolic damage,⁵ vascular damage caused by B cell lymphomas appeared to predispose the patient to ANCA. There have been reports of successful R-CHOP therapy, including rituximab, for both lymphoma and AAV.³⁻⁵ Recently, the RAVE⁸ and RITUXVAS⁹ trials demonstrated that rituximab is effective for AAV, especially renal AAV. This is the first case of DLBCL-related AAV with biopsy-proven crescentic glomerulonephritis, and although R-CHOP did not provide lymphoma remission, renal function improved. Thus, rituximab could be effective for improving renal function in AAV. Clinicians should consider the possibility of AAV occurring as a complication in DLBCL.

Informed consent was obtained from the patient for the publication of this article.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bilici A, Yapici HS, Ercan S, Seker M, Ustaalioglu BB, Salman T, et al. The prevalence and significance of autoantibodies in patients with non-Hodgkin's lymphoma: are they correlated with clinicopathological features? *J Buon*. 2012;17:502-7.
2. Hamidou MA, El Kouri D, Audrain M, Grolleau JY. Systemic antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis associated with lymphoid neoplasia. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:293-5, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.3.293>.
3. Tsuda M, Nakashima Y, Ikeda M, Shimada S, Nomura M, Matsushima T, et al. Intravascular large b-cell lymphoma complicated by anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis that was successfully treated with rituximab-containing chemotherapy. *J Clin Exp Hematop*. 2015;55:39-43.
4. Shinkawa Y, Hatachi S, Yagita M. Intravascular large B-cell lymphoma with a high titer of proteinase-3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody mimicking granulomatosis with polyangiitis. *Mod Rheumatol*. 2019;29:195-7, <http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2016.1205798>.
5. Sugiyama A, Kobayashi M, Daizo A, Suzuki M, Kawashima H, Kagami SI, et al. Diffuse cerebral vasoconstriction in a intravascular lymphoma patient with a high serum MPO-ANCA level. *Intern Med*. 2017;56:1715-8, <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.56.8051>.
6. Muto G, Takahashi Y, Yamashita H, Mimori A. A patient with intravascular lymphoma presenting with cerebral infarction and a high serum MPO-ANCA level. *Mod Rheumatol*. 2011;21:207-10, <http://dx.doi.org/10.1007/s10165-010-0361-z>.
7. Zuckerman KK, Leventhal L, Wynne C. Positive c-ANCA in a patient with lymphoma and without vasculitis. *J Clin Rheumatol*. 1997;3:279-81, <http://dx.doi.org/10.1097/00124743-199710000-00007>.
8. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:221-32, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909905>.
9. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:211-20, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909169>.

Taro Horino^{a,*}, Osamu Ichii^b

^a Department of Endocrinology, Metabolism and Nephrology, Kochi Medical School, Kochi University, Kohasu, Oko-cho, Nankoku, Kochi 783-8505, Japan

^b Laboratory of Anatomy, Department of Basic Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Kita 18, Nishi 9, Kita-Ku, Sapporo 060-0818, Japan

* Corresponding author.

E-mail address: horinott@yahoo.co.jp (T. Horino).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.017>

0211-6995/© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Nefrología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Factores de predicción de dosificación inadecuada de rivaroxabán utilizando la ecuación de GKD-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.

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

Sexo masculino	302 (52,9)
Edad (años)	69 ± 13,6
Edad ≥ 75 años	228 (39,9)
CHA ₂ DS ₂ VASc (puntuación)	2,8 ± 1,7
Puntuación CHA ₂ DS ₂ VASc	
0-1	136 (23,8)
≥ 2	435 (76,2)
HAS-BLED (puntuación)	1,2 ± 0,8
Puntuación HAS-BLED	
0-2	537 (94)
≥ 3	34 (6)
Peso (kg)	79,3 ± 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 ± 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 ± 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)
FEVI (%)	60,5 ± 6,8
Cardiopatía hipertensiva	118 (20,7)
Miocardiopatía	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.

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 ± 13,6 años, con CHA₂DS₂VASc 2,8 ± 1,7 y HAS-BLED 1,2 ± 0,8. Las características basales se exponen en la [tabla 1](#).

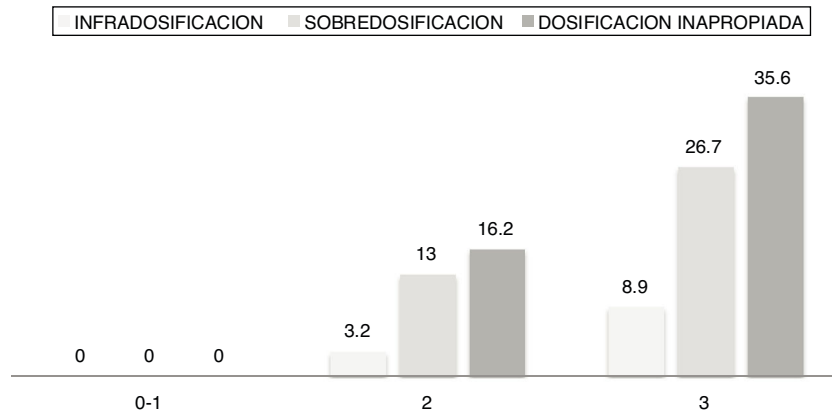
Al aplicar la ecuación CKD-EPI, 41 pacientes (7,2%) recibirían dosis inapropiadas de rivaroxabán (nueve por infradosificación, 32 por sobredosificación). En concreto, 509 (89,1%) recibirían la dosis de 20 mg al día, 59 (10,3%) la dosis de 15 mg al día y tres (0,5%) tendrían contraindicada su prescripción.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

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 ± 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.

Se realiza un estudio observacional, retrospectivo de pacientes con fibrilación o flutter auricular atendidos en una



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.

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 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).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.016>

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/>).