

## Comentarios a «Fibrilación auricular no valvular en pacientes en hemodiálisis crónica. ¿Debemos anticoagular?»

### Comments on “Nonvalvular atrial fibrillation in patients undergoing chronic hemodialysis. Should dialysis patients with atrial fibrillation receive oral anticoagulation?”

Sr. Director:

Hemos leído con atención el artículo «Fibrilación auricular no valvular en pacientes en hemodiálisis crónica. ¿Debemos anticoagular?»<sup>1</sup> y nos ha parecido interesante y actual, pero nos gustaría hacer algunas apreciaciones.

La valoración del riesgo trombótico para indicar anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular (FA) en la población general se ha basado en el CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Sin embargo, los datos del reciente estudio SCREAM cuestionan la validez de este score en todo el espectro de enfermedad renal crónica (ERC), proponiendo el uso del CHADS modificado<sup>2</sup>. En pacientes en diálisis, de Vriese et al. proponen alternativamente el «dialysis risk score», que incluye ictus o accidente isquémico transitorio previos, diabetes, edad > 75 años y sangrado gastrointestinal<sup>3</sup>, lo que reduciría drásticamente la indicación de anticoagulación en estos pacientes, aunque es precisa su validación. Los autores comentan el escaso valor predictivo sobre el riesgo hemorrágico de los scores utilizados en la población general en pacientes en hemodiálisis, mencionando el CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>1</sup>. Este no mide el riesgo de sangrado, y tampoco es objeto de análisis en el estudio referenciado, lo que puede inducir a confusión.

Respecto al tratamiento con cumarínicos o antagonistas de la vitamina K (AVK), los autores mencionan el riesgo de calcificación vascular y rigidez arterial<sup>1</sup>, lo cual es cierto, pero cabe destacar que también incrementan el riesgo de enfermedad vascular periférica, calcificación valvular o calcifilaxis (ya de por sí prevalentes en esta población), lo que cuestiona su perfil de seguridad en diálisis<sup>4,5</sup>.

Coincidimos con los autores en que el tiempo en rango terapéutico (TRT) es bajo en los pacientes con ERC<sup>1</sup>, y especialmente en hemodiálisis, como demuestran ensayos clínicos (EECC) (Renal-AF o Valkyrie), en los que se supone un mejor control de este, así como en numerosos estudios observacionales. Un peor TRT se asocia con un mayor riesgo de ictus o muerte<sup>6</sup>, por lo que los nefrólogos deberíamos implicarnos

más y conocer el TRT de nuestros pacientes tratados con AVK para proponer proactivamente otras alternativas terapéuticas si este es insatisfactorio. Adicionalmente, un grupo italiano propone que la variabilidad del índice internacional normalizado (INR) (alta en esta población) sería un mejor marcador de mortalidad y riesgo de sangrado<sup>7</sup>. De hecho, de Vriese et al. proponen que la anticoagulación en pacientes con FA en diálisis debería hacerse con apixabán o rivaroxabán por este motivo entre otros<sup>3</sup>.

Respecto a los EECC con AVK vs. no anticoagulación en pacientes en diálisis con FA, además del mencionado AVK-Dial, está en marcha el *Danish Warfarin-Dialysis Study Safety and Efficacy of Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation on Dialysis* (DANWARD) (NCT03862859). Ambos estudios aportarán información valiosa sobre el riesgo-beneficio de los AVK en pacientes en diálisis, cuestionada por los estudios observacionales y metaanálisis<sup>8,9</sup>.

Respecto a los comentarios que realizan sobre la nefropatía por warfarina, esta tiene una definición clara, deterioro de la función aguda renal posterior a un INR > 3. La nefropatía por anticoagulantes ha extendido esta definición a los anticoagulantes directos (ACODs), con los cuales también se ha descrito (aunque con menor frecuencia que con los AVK) en pacientes con enfermedad renal subyacente<sup>10</sup>. Ello debería diferenciarse y no confundirse con el deterioro más rápido de la función renal asociada a AVK y reconocido incluso en guías clínicas<sup>11</sup> y cuya causa es, probablemente, multifactorial, según la revisión de Gómez-Fernández P et al.<sup>10</sup>.

Respecto a los ACODs, apixabán y rivaroxabán parecen ser alternativas a la anticoagulación oral clásica, aunque algunos estudios observacionales cuestionan el beneficio de los ACODs vs. la no anticoagulación en esta población, lo que requiere ser demostrado<sup>12</sup>. El estudio Valkyrie, mencionado en el artículo, ha demostrado reducir eventos cardiovasculares con rivaroxabán 10 mg/día vs AVK (incluyendo menos eventos vasculares periféricos) con un mejor perfil de seguridad. Por lo que hasta la fecha es el único ensayo clínico que ha demostrado un mejor perfil de riesgo-beneficio en esta población, a la espera de los resultados de los dos estudios con apixabán (AXADIA y SAFE-D) que mencionan los autores<sup>1</sup>.

Finalmente, y aunque el cierre percutáneo de la orejuela izquierda (CPOI) es una alternativa atractiva a la anticoagulación oral para prevenir eventos tromboembólicos en pacientes en diálisis, como demuestra el estudio de Genovesi et al.<sup>13</sup> mencionado en el artículo; un reciente análisis de un registro de CPOI con una muestra mucho mayor objetiva una mayor mortalidad durante la hospitalización y una tendencia a un incremento de mortalidad en el subgrupo de pacientes en diálisis<sup>14</sup>.

Por tanto, el tratamiento anticoagulante en pacientes en diálisis con FA seguirá siendo un tema controvertido por la escasa de evidencia de EEC, empezando por la selección de pacientes que se puedan beneficiar de este. Ello requiere una mayor implicación del nefrólogo en la indicación y seguimiento de la anticoagulación oral y, plantear la alternativa de los ACODs (limitados por estar aprobados en diálisis por la EMA), para evitar/reducir los riesgos asociados a los AVK y considerar el CPOI como una alternativa, pero valorando estrechamente el perfil de riesgo-beneficio.

## Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sánchez-González C, Herrero Calvo JA. Fibrilación auricular no valvular en pacientes en hemodiálisis crónica. ¿Debemos anticoagular? *Nefrología*. January 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/J.NEFRO.2022.01.005>. Published online.
- de Jong Y, Fu EL, van Diepen M, Trevisan M, Szummer K, Dekker FW, et al. Validation of risk scores for ischaemic stroke in atrial fibrillation across the spectrum of kidney function. *Eur Heart J*. 2021;42:1476–85, <http://dx.doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAB059>.
- de Vriese AS, Heine G. Anticoagulation Management In Hemodialysis Patients With Atrial Fibrillation: Evidence And Opinion. *Nephrol Dial Transplant*. February 2021, <http://dx.doi.org/10.1093/NDT/GFAB060>. Published online.
- Lee KH, Li SY, Liu JS, Huang CT, Chen YY, Lin YP, et al. Association of warfarin with congestive heart failure and peripheral artery occlusive disease in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Chin Med Assoc*. 2017;80:277–82, <http://dx.doi.org/10.1016/J.JCMA.2016.10.012>.
- di Lullo L, Tripepi G, Ronco C, D'Arrigo G, Barbera V, Russo D, et al. Cardiac valve calcification and use of anticoagulants: Preliminary observation of a potentially modifiable risk factor. *Int J Cardiol*. 2019;278:243–9, <http://dx.doi.org/10.1016/J.IJCARD.2018.11.119>.
- Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res*. 2009;124:37–41, <http://dx.doi.org/10.1016/J.THROMRES.2008.09.016>.
- Rebora P, Moia M, Carpenedo M, Valsecchi MG, Genovesi S. Best quality indicator of vitamin K antagonist therapy to predict mortality and bleeding in haemodialysis patients with atrial fibrillation. *Blood Transfus*. 2021;19:487–94, <http://dx.doi.org/10.2450/2020.0217-20>.
- Kuno T, Takagi H, Ando T, Sugiyama T, Miyashita S, Valentin N, et al. Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Hemodialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:273–85, <http://dx.doi.org/10.1016/J.JACC.2019.10.059>.
- Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, Wang L, Randhawa AK, Abela G, et al. Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e202175, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2175>.
- Gómez-Fernández P, Martín Santana A, Arjona Barrionuevo JD. Oral anticoagulation in chronic kidney disease with atrial fibrillation. *Nefrología*. 2021;41:137–53, <http://dx.doi.org/10.1016/J.NEFRO.2020.08.007>.
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:104–32, <http://dx.doi.org/10.1016/J.JACC.2019.01.011>.
- See LC, Lee HF, Chao TF, Li PR, Liu JR, Wu LS, et al. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in an Asian Population with Atrial Fibrillation Undergoing Dialysis: A Population-Based Cohort Study and Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35:975–86, <http://dx.doi.org/10.1007/S10557-020-07108-4>.
- Genovesi S, Vincenti A, Rossi E, Pogliani D, Acquistapace I, Stella A, et al. Atrial fibrillation and morbidity and mortality in a cohort of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(2):255–262. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.10.034>
- Ahuja KR, Ariss RW, Nazir S, Vyas R, Saad AM, Macciocca M, et al. The Association of Chronic Kidney Disease With Outcomes Following Percutaneous Left Atrial Appendage Closure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:1830–9, <http://dx.doi.org/10.1016/J.JCIN.2021.06.008>.

Aleix Cases<sup>a,b,c</sup>, José Jesús Broseta<sup>c,\*</sup>,  
Diana Rodríguez-Espinosa<sup>c</sup>  
y José Luis Górriz<sup>d,e,f</sup>

<sup>a</sup> Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

<sup>e</sup> INCLIVA, Valencia, España

<sup>f</sup> Universitat de València, Valencia, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jjbroseta@clinic.cat](mailto:jjbroseta@clinic.cat) (J.J. Broseta).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.05.001>

0211-6995/© 2022 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/>).

## Respuesta a la carta al director referida a «Fibrilación auricular no valvular en pacientes en hemodiálisis crónica. ¿Debemos anticoagular?»

### Reply to the letter to editor regarding «Nonvalvular atrial fibrillation in patients undergoing chronic hemodialysis, should we anticoagulate?»

Sr. Director:

Queremos agradecer a nuestros colegas Aleix Cases et al. las apreciaciones que describen en la carta al director enviada con motivo de la publicación del artículo «Fibrilación auricular no valvular en pacientes en hemodiálisis crónica. ¿Debemos anticoagular?»<sup>1</sup>, básicamente, porque estamos en total acuerdo con ellas y porque ayudan a enfatizar las conclusiones referidas en nuestra revisión original<sup>1</sup>.

De esta manera, coincidimos en que se han propuesto recientemente otras herramientas distintas al CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para valorar el riesgo hemorrágico en la población en hemodiálisis (HD), dado que este *score* ha demostrado no ser útil en estos pacientes y por eso no lo referenciamos en nuestro artículo original. El artículo referenciado en la revisión original (Ocak et al., referencia 40 del artículo original), hace alusión a otros *scores* que tampoco han podido ser validados en la enfermedad renal crónica (ERC) para valorar la indicación de anticoagulación en estos pacientes<sup>2</sup>. Otros como el CHADS modificado<sup>3</sup> y el *dialysis risk score*<sup>4</sup>, propuesto por Vriese et al., también precisan ser validados en la población en HD. Por tanto, enfatizamos acerca del escaso valor predictivo de estas escalas utilizadas en la población general para valorar el riesgo hemorrágico en los pacientes en HD, incluido el clásico Has-Bled, sistema de puntuación desarrollado para evaluar el riesgo a un año de hemorragia mayor en pacientes con fibrilación auricular y que fue desarrollado en 2010 con datos de 3.978 pacientes en la *Euro Heart Survey*<sup>5</sup>.

Los autores de la carta al director señalan también su coincidencia con nosotros en el incremento del riesgo en calcifilaxis y enfermedad vascular periférica que el empleo de los antagonistas de la vitamina K (AVK) producen en los pacientes en HD, como queda demostrado en los artículos que referenciamos en la revisión original. Decidimos usar la expresión «salud vascular» para incluir estas y otras enfermedades vasculares, pero tal vez deberíamos haber sido más explícitos. Agradecemos la puntualización.

Así mismo, estamos de acuerdo en la dificultad de lograr un adecuado control de la coagulación en los pacientes en HD, como se describe en los epígrafes «Alto riesgo hemorrágico y

falta de eficacia» y «Difícil control del nivel de anticoagulación objetivo», al discutir el empleo de los AVK en la población en HD. Y también o estamos en que el tiempo en rango terapéutico es bajo en los pacientes con ERC, especialmente en los pacientes en HD, dato que deberíamos conocer en esta población tratada con AVK para contemplar todas las estrategias del tratamiento.

Agradecemos la mención de otro ensayo clínico en marcha, como es el *Danish Warfarin-Dialysis Study Safety and Efficacy of Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation on Dialysis* (DANWARD) (NCT03862859) que, junto con el mencionado en la publicación original (AVK-Dial), aportarán mayor conocimiento sobre el riesgo-beneficio del empleo de los AVK en la población en diálisis. Añadimos otros 2 nuevos estudios aleatorizados con apixabán vs. no anticoagulación (EDTA PARIS 2022):

- SACK (Suecia, Noruega, Finlandia, Islandia y Polonia), comparando 2,5 mg × 2 de apixabán vs. no anticoagulación.
- ApiDP (Francia), no aleatorizado, 5 mg × 2 de apixabán vs. función renal normal.

Afortunadamente, el inicio de nuevos ensayos clínicos pone de manifiesto la preocupación de este tema en la comunidad nefrológica y médica en general.

En su carta al director también se hace referencia a la nefropatía por warfarina mencionada en la revisión original, tanto a la aguda como a la posible progresión de la ERC, recogida en la reciente revisión de Gómez-Fernández et al.<sup>6</sup> Al igual que señalamos en la referencia 103 del artículo original (Brodsky et al.)<sup>7</sup>, la nefropatía por anticoagulantes orales se ha descrito también con los anticoagulantes orales de acción directa<sup>7</sup>, así como la posibilidad de IgA no diagnosticada (referencias 104 y 105 del artículo original)<sup>8,9</sup>.

También coincidimos en que el cierre percutáneo de la oreja es una alternativa terapéutica no exenta de riesgos, como se infiere de una reciente publicación<sup>10</sup> ya referenciada en la carta.

En resumen y para finalizar, manifestamos nuestra satisfacción, dado que, en las puntualizaciones referidas en la