



Revisión

Fibrilación auricular no valvular en pacientes en hemodiálisis crónica. ¿Debemos anticoagular?

Carmen Sánchez-González^{a,*} y Jose Antonio Herrero Calvo^b

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de enero de 2022

Aceptado el 16 de enero de 2022

Palabras clave:

Fibrilación auricular
Hemodiálisis
Anticoagulación oral
Antagonistas de la vitamina K
Anticoagulantes orales de acción directa
Cierre percutáneo orejuela izquierda

R E S U M E N

La enfermedad renal crónica (ERC) es un factor de riesgo independiente para presentar fibrilación auricular (FA) lo que condiciona un incremento del riesgo ya presente en la ERC de sufrir un evento tromboembólico; y este riesgo es mayor aún en la población en hemodiálisis (HD). Por otro lado, en estos pacientes también es mayor la probabilidad de sufrir una hemorragia grave. Por ello, decidir si se debe anticoagular o no a un paciente con FA en diálisis es motivo de controversia entre la comunidad nefrológica.

Tomando como modelo lo aconsejado para la población general, la actitud más común entre los nefrólogos ha sido la de optar por la anticoagulación, pese a que no haya estudios randomizados que lo apoyen.

Clásicamente la anticoagulación se ha hecho con antagonistas de la vitamina K, con alto coste para nuestros pacientes: eventos hemorrágicos graves, calcificación vascular y progresión de la nefropatía entre otras complicaciones.

Con el surgimiento de los anticoagulantes de acción directa, se abrió un panorama esperanzador en el campo de la anticoagulación, al postularse como fármacos más eficaces y seguros que los antivitamina K. Sin embargo, en la práctica clínica, esto no ha sido así.

En esta revisión repasamos diversos aspectos de la FA y de su tratamiento anticoagulante en la población en HD.

© 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/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: csanchezgonzalez@salud.madrid.org (C. Sánchez-González).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.01.005>

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/>).

Nonvalvular atrial fibrillation in patients undergoing chronic hemodialysis. Should dialysis patients with atrial fibrillation receive oral anticoagulation?

ABSTRACT

Keywords:

Atrial fibrillation
Haemodialysis
Oral anticoagulation
Vitamin K antagonists
Direct acting oral anticoagulants
Oral anticoagulant therapy
Left atrial appendage occlusion

Chronic kidney disease (CKD) is an independent risk factor for presenting atrial fibrillation (AF), which conditions an increased risk already present in CKD of suffering a thromboembolic event. And this risk is even higher in the hemodialysis (HD) population. On the other hand, in CKD patients and even more so in HD patients, the probability of suffering serious bleeding is also higher. Therefore, there is no consensus on whether or not to anticoagulate this population.

Taking as a model what is advised for the general population, the most common attitude among nephrologists has been to opt for anticoagulation, even though there are no randomized studies to support it.

Classically, anticoagulation has been done with vitamin K antagonists, at high cost for our patients: severe bleeding events, vascular calcification, and progression of nephropathy, among other complications.

With the emergence of direct-acting anticoagulants, a hopeful outlook was opened in the field of anticoagulation, as they were postulated as more effective and safer drugs than antivitamin K. However, in clinical practice, this has not been the case.

In this paper we review various aspects of AF and its anticoagulant treatment in the HD population.

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conceptos clave

- En la población en HD con FA, el alto riesgo de mortalidad debido al sangrado asociado a la anticoagulación oral puede superar al riesgo de accidente cerebrovascular en una proporción sustancial de pacientes.
- La indicación de la anticoagulación en la población en HD con FA probablemente debiera ser más restrictiva de lo que es en la actualidad.
- Ante la falta de evidencia, y a la espera de ensayos definitivos que apoyen la eficacia y seguridad de la warfarina en pacientes en HD, no se recomienda el uso rutinario de los AVK en pacientes con FA no valvular, salvo en casos muy seleccionados, y siempre con el consenso del paciente tras informarle de los riesgos.
- En cuanto al uso de los ACOD en los pacientes en HD con FA no valvular, dosis bajas de rivaroxabán o apixabán podrían considerarse como una alternativa a los AVK, de forma muy cuidadosa y consensuado con el paciente. En Europa no está aprobado el uso de ningún ACOD ante TFGe < 15 ml/min.
- En los pacientes en diálisis está incrementado el riesgo de presentar complicaciones que precisen un procedimiento invasivo, lo que hace más complicado el manejo de estos pacientes en situación de anticoagulación con ACOD.

- El cierre percutáneo del apéndice auricular izquierdo (AAI), podría ser una opción no farmacológica para la protección tromboembólica en pacientes en diálisis con FA.

Introducción

Si bien son múltiples los escenarios en los que los nefrólogos debemos plantearnos la anticoagulación en nuestros pacientes, el que más dudas genera es la presencia de una fibrilación auricular (FA) en los pacientes en hemodiálisis (HD). Las dudas planteadas se refieren tanto a la prevalencia de la FA en esta población, a sus posibles consecuencias y al tratamiento anticoagulante oral.

Fibrilación auricular en hemodiálisis

Prevalencia

Aunque está asumido que la FA es más prevalente en HD que en la población general¹, en realidad, la ausencia de estrategias para su búsqueda², así como la variabilidad a la hora de definir una FA, ha condicionado que las tasas descritas de FA en HD varíen de unos estudios a otros³. Por otro lado, el hecho de que los episodios de FA ocurran principalmente durante las sesiones de HD⁴, y muchas veces de manera

asintomática, hace posible que la prevalencia sea mayor que la documentada².

En el estudio Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) con más de 17.000 pacientes en diálisis⁵, la prevalencia de FA al inicio del estudio fue del 12,5%, y la incidencia de una FA «de novo» durante el seguimiento se situó en un 1,0 por 100 pacientes/año, similar a la ya reportada en el United States Renal Data System (USRD)⁶. La prevalencia incrementó con la edad, y fue mayor que la observada en la población general para las mismas categorías de edad. Un metaanálisis posterior de 25 estudios observacionales, mostró que en pacientes en diálisis la incidencia y la prevalencia de FA fueron de 2,7 y de 11,65 por 100 pacientes/año, respectivamente⁷; y en otro de cohortes de 258.605 pacientes ≥ 67 años que iniciaron diálisis, la tasa de incidencia de FA fue de 14,8 por 100 pacientes/año⁸ con un incremento del 11% entre los años 1995-2007.

Causas de mayor presencia de fibrilación auricular en la hemodiálisis

Las múltiples comorbilidades asociadas a la enfermedad renal crónica (ERC)⁹ como son la alteración de la estructura cardíaca, la disfunción endotelial, la calcificación vascular, la aterosclerosis prematura o el incremento de la actividad del sistema renina angiotensina y del sistema adrenérgico entre otras, hacen que la ERC sea un factor de riesgo independiente para la FA^{10,11}. Este riesgo incrementa a medida que desciende la tasa de filtrado glomerular (TFG) y/o aumenta la proteinuria¹²⁻¹⁶ y la HD¹⁷, por su carácter intermitente^{6,18}, así como por las alteraciones hidroelectrolíticas ocasionados durante las sesiones^{4,19}, podría agravar dicho riesgo.

Posibles consecuencias de la fibrilación auricular en la hemodiálisis

En la población general, el accidente cerebrovascular (ACV) es una complicación común de la FA^{1,20}, y los pacientes en HD con FA tienen numerosos factores de riesgo adicionales para sufrir un ACV o una enfermedad tromboembólica venosa (ETV)²¹. Son pacientes, en muchas ocasiones, de edad avanzada, diabéticos, hipertensos, con anemia, hiperuricemia, enfermedad metabólica ósea, alteraciones plaquetarias o disfunción endotelial, fenómenos todos ellos que conllevan un incremento del riesgo trombótico^{22,23}. De hecho, la asociación de FA y ERC conlleva un mayor riesgo de infarto cerebral, ETV y mortalidad, que la descrita para cada una de dichas enfermedades de forma individualizada^{7,10,13,24}. En estudios de prevalencia de FA en HD, se han notificado un incremento de la mortalidad general^{25,26} (1,7-3,8 veces), así como una mayor tasa de infarto cerebral²⁷ en pacientes con FA comparados con aquellos sin FA. En el estudio DOPPS⁵, la FA se asoció con un incremento de las tasas ajustadas de infarto cerebral y muerte. Aun así, los propios autores destacaron las limitaciones del estudio, al ser observacional y que el cuestionario no distinguiera entre infarto hemorrágico e isquémico, o que los valores de INR no estuvieran recogidos, o el uso conjunto de warfarina más heparina. También señalaron la confusión en

el diagnóstico de FA, dado que no distinguió entre FA permanente, paroxística o la existencia de una enfermedad valvular, salvo la presencia de prótesis valvular, qué si fue excluida. Posteriores trabajos también describieron mayor riesgo asociado a la FA en la población en HD. En un metaanálisis de 13 estudios observacionales⁸, la mortalidad por cualquier causa y la tasa de infarto cerebral en HD fueron superiores en los pacientes que presentaron FA frente a aquellos pacientes sin FA. De igual forma, se ha reportado que en pacientes incidentes en HD^{28,29}, la presencia de FA incrementa la tasa de ACV isquémico.

Sin embargo, algunos estudios previos^{30,31} y otros más recientes³², no han logrado demostrar tal asociación. En una cohorte de 1.382 pacientes en HD, la FA no se asoció significativamente con infarto cerebral³³. Tampoco en 20.969 pacientes ancianos incidentes en diálisis en US la FA predijo la aparición de un infarto isquémico³⁴, ni en 380 pacientes japoneses en diálisis no tratados con anticoagulantes orales³⁵. En un estudio de cohortes de pacientes en HD en Taiwán, el ligero incremento detectado inicialmente de ACV isquémico en los pacientes con FA, desapareció cuando se consideró la muerte por hospitalización como un factor de riesgo competitivo³⁶. Teniendo en cuenta estos últimos hallazgos, y sumado a la posibilidad de que la prevalencia de FA en HD pudiera estar siendo infradiagnosticada por ser muchas veces asintomática, se ha teorizado que el riesgo de infarto cerebral atribuible a la FA sería incluso más bajo en la población en HD que en la población general³⁷, bien consecuencia del efecto protector del empleo de la heparina durante las diálisis o bien porque en realidad la FA fuera un marcador de la enfermedad cardiovascular subyacente y no causante de la misma³⁷.

Sea como fuere, y dada la dificultad para hacer estudios diseñados y fiables para ver la prevalencia, incidencia y consecuencias de la FA en HD, lo cierto es que la práctica más extendida, ha sido la de anticoagular a nuestros pacientes, como extrapolación de los ensayos clínicos que respaldan el uso de los anticoagulantes orales en la población general^{1,20,38} con FA, a pesar de que no haya estudios específicos que demuestren un beneficio neto de esta práctica en la población en HD, y de la ausencia de consenso, como lo demuestra una encuesta médica realizada conjuntamente por la European Heart Rhythm Association y la European Dialysis Renal Association³⁹.

Graduar el riesgo

Una dificultad añadida a la hora de la indicación de la anticoagulación en los pacientes en HD es estratificar el riesgo/beneficio de dicha práctica. Ninguno de los escores usados en la población general para medir el riesgo hemorrágico han demostrado ser útiles en HD^{3,40}, ni siquiera el más frecuentemente usado, el CHA₂DS₂-VASc. De hecho, según este escore, toda la población en HD con FA debería ser anticoagulada^{41,42}, por lo que podría estar sobreestimando⁴³ el riesgo de ACV en esta población y minimizando el alto riesgo hemorrágico.

Conclusiones (tabla 1).

Tabla 1 – Fibrilación auricular en la población en hemodiálisis

- La FA aparece como una complicación altamente prevalente en la población en hemodiálisis.
- Las consecuencias de la FA en la población en diálisis no están claramente definidas, ni siquiera su asociación con el infarto isquémico cerebral, ni la enfermedad tromboembólica, dado que los trabajos aportan datos contradictorios y no hay estudios específicos diseñados para esta población.
- No hay evidencia suficiente para indicar la anticoagulación en la población en HD con FA.
- Los escores empleados para graduar el riesgo/beneficio de la anticoagulación en la población en HD con FA no han sido completamente validados.

FA: fibrilación auricular; HD: hemodiálisis.

Elección del fármaco anticoagulante

Veamos ahora qué hemos observado con el empleo de los distintos fármacos anticoagulantes orales disponibles en la actualidad.

Antagonistas de la vitamina K

Alto riesgo hemorrágico y falta de eficacia

La ERC incrementa el riesgo hemorrágico asociado al uso de los antagonistas de la vitamina K (AVK)^{44,45}. Pacientes con FG < 30 ml/min presentan más episodios de INR fuera de rango, mayor dificultad para revertir la anticoagulación y mayor riesgo de sangrados leves y graves (más del doble)^{46,47} que pacientes con mayores tasas de FG.

Por otro lado, el empleo de AVK en la población en HD, además de incrementar el riesgo de hemorragia grave⁴⁴, no ha demostrado reducir el riesgo de ACV isquémico⁴⁸⁻⁵⁰ ni de mortalidad⁵¹⁻⁵³, e incluso algunos autores han reportado el efecto contrario. En un estudio observacional⁴⁸ en 1.671 pacientes incidentes en HD con FA, el empleo de AVK frente a la no anticoagulación, dobló el riesgo de ACV tanto hemorrágico como isquémico, multiplicó por 4 el riesgo de muerte por ACV e incrementó la hospitalización por esta causa en un 89%. Hallazgos similares han sido encontrados en varios metaanálisis⁵⁴⁻⁵⁸. Además, se ha observado que dicho riesgo se incrementa con la edad⁵⁹, Wizemann et al., en un trabajo basado en el estudio DOPPS⁵, encontraron que en mayores de 75 años el uso de AVK multiplicó por 2 el riesgo de ACV.

Más recientemente, en un estudio español basado en la práctica clínica diaria⁶⁰, se describió que el uso del acenocumarol no demostró beneficio en la supervivencia, incrementó el riesgo de hospitalizaciones totales y por eventos CDV, y se asoció a una mayor tendencia de riesgo de sangrados totales recurrentes.

Sin embargo, algunos autores sí han defendido el efecto beneficioso de los AVK en esta población^{33,61}. Un estudio de cohortes danés, concluyó que el tratamiento con warfarina se asociaba a un descenso (del 56%) significativo en el riesgo de infarto cerebral y/o ETV, en pacientes que precisaron técnicas de terapia renal sustitutiva (TRS) (HR=0,44; 0,26-0,74; p=0,002), aunque con un incremento del riesgo de sangrado (HR=1,33; 1,16-1,53; p<0,001)²¹. De igual modo, otro

estudio observacional⁶² defendió que la warfarina era segura y reducía el riesgo de infarto isquémico en pacientes con ERC, incluido la población en diálisis. Sin embargo, estos 2 estudios han sufrido numerosas críticas^{63,64}, dado que incluyeron en la misma cohorte pacientes con grados muy distintos de deterioro renal⁶²; examinaron conjuntamente pacientes con diferentes modalidades de TRS como la HD, la diálisis peritoneal (DP) y el trasplante renal^{21,62}; la cohorte de TRS eran pacientes más jóvenes y con menor comorbilidad que los pacientes sin TRS²¹; y no aportaron información sobre la indicación de la warfarina, ni de los INR alcanzados.

Riesgo de calcificación vascular

Una importante complicación de la población en HD es el alto riesgo de calcificación vascular (CV), y que podría ser agravado por el empleo de los AVK⁶⁵⁻⁶⁸. La asociación entre el empleo de warfarina y la CV ha sido descrita tanto a nivel experimental en ratas urémicas⁶⁹, como in vivo en pacientes en HD⁷⁰. En un estudio longitudinal en población en HD⁷⁰ se observó que el tratamiento con warfarina, tras los ajustes para los factores de confusión, se asoció de forma independiente con la progresión de la rigidez aórtica⁷⁰.

Es sabido que la vitamina K²² actúa como cofactor para la carboxilación y, por tanto, la activación de numerosas proteínas, algunas de ellas implicadas en la salud vascular y ósea, siendo la más importante la matrix Gla protein (MGP). La MPG es una pequeña proteína producida por las células del músculo liso vascular (VSMC) y los condrocitos, y con importante capacidad de inhibir la CV⁷¹. Los AVK⁷², al inhibir el ciclo de la vitamina K, impedirían la activación de esta proteína MGP, así como de otras proteínas vitamina K dependiente como la osteocalcina⁷³, o la Gas6⁷⁴, implicadas también en procesos vasculares/óseos. Dado que la población en diálisis presenta basalmente una prevalente y severa deficiencia de vitamina K⁷⁵, el empleo de los AVK incrementaría los efectos deletéreos de esta deficiencia. De hecho, se han propuesto estrategias de suplementación con vitamina K para lograr un mejor control del tratamiento con warfarina⁷⁶, e incluso prevenir la calcificación inducida⁶⁸; sin embargo, actualmente, la suplementación con vitamina K en los pacientes tratados con AVK en la población en HD no está aconsejada⁷⁷.

Por todo ello, múltiples autores⁷⁸⁻⁸⁰ han alertado sobre la necesidad de reevaluar el beneficio neto de la terapia con AVK a largo plazo en la población en HD.

Nefropatía asociada al uso de los antagonistas de la vitamina K

Otro efecto pernicioso asociado a los AVK, es la nefropatía asociada a su uso⁸¹, causando tanto fracaso renal agudo como progresión de una enfermedad renal ya existente, efecto indeseado incluso para los pacientes que ya se encuentran en diálisis dado que, en muchas ocasiones, el mantenimiento de la función renal residual durante el mayor tiempo posible es un objetivo deseado. La nefropatía por warfarina fue inicialmente descrita en biopsias renales de pacientes tratados con warfarina⁸²⁻⁸⁵ y confirmada en un metaanálisis⁸⁶ reciente de 1.733 estudios, en el que se concluye que la nefropatía asociada a warfarina es una entidad con definición clínica y documentación histopatológica⁸⁶. El daño renal se ha relacionado con la presencia de microhemorragias que

Tabla 2 – Anticoagulantes inhibidores de la vitamina K en pacientes en hemodiálisis con fibrilación auricular

- El uso rutinario de los AVK para la FA no valdria en pacientes en HD no se recomienda, dado que sus efectos deletéreos podrían sobrepasar sus potenciales beneficios.
- No hay evidencia de que protejan del riesgo de enfermedad tromboembólica en esta población y sí de incrementar el riesgo de hemorragia, incluido el ACV de origen hemorrágico.
- Su uso se ha asociado con la calcificación vascular.
- Se ha encontrado una relación con la progresión de la enfermedad renal.
- El control óptimo del nivel de anticoagulación no está asegurado.

ACV: accidente cerebrovascular; AVK: antagonistas de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; HD: hemodiálisis.

ocasionan obstrucción tubular⁸²⁻⁸⁴, así como por la posible CV inducida^{71,87}.

Difícil control del nivel de anticoagulación objetivo

Pese a todo lo dicho anteriormente, hay autores que consideran que los AVK sí podrían aportar un beneficio neto en la población en HD, siempre que se pudiera asegurar un control estrecho y fiable del nivel de la anticoagulación⁸⁸⁻⁹⁰; sin embargo, en la práctica clínica, y como ha quedado ampliamente demostrado^{24,91,92}, lograr este control óptimo es muy difícil en estos pacientes. Las causas de estos malos resultados podríamos encontrarlos en las características de la población en HD. Son pacientes muchos de ellos desnutridos (los AVK circulan unidos a proteínas en un 99%); pluripatológicos y con procesos infecciosos interrecurrentes y, por tanto, con necesidad frecuente de antibióticos y de otros fármacos que interfieren con el metabolismo de los AVK⁴⁶; a ello habría que añadir la ya comentada deficiencia de vitamina K en la población en HD^{91,92}; la disfunción plaquetaria asociada; y las fluctuaciones de volumen propias del paciente en HD. Todo esto condiciona una estrecha ventana terapéutica de eficacia y seguridad obligando a la monitorización continua de los valores de INR, y pese a lo cual, la tasa de INR subóptimos en la población en HD es muy elevada, lo que desencadena una excesiva o un defecto en la anticoagulación^{91,92}.

Actualmente existe un ensayo clínico en marcha en pacientes en HD con FA que compara el uso de fármacos AVK frente a la no anticoagulación, en la incidencia acumulativa de sangrado severo y de trombosis. Está previsto reclutar 855 participantes y terminar en enero 2023 (AVKDIAL9 [NCT02886962]).

Conclusiones (tabla 2).

Anticoagulantes orales de acción directa

Introducción

Con la aparición en 2010 de una nueva familia de anticoagulantes orales, los inicialmente llamados nuevos anticoagulantes orales de acción directa (NACO), y que preferimos llamar anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), dado que ya están disponibles desde hace más de una década, el paisaje de la anticoagulación oral cambió totalmente debido a las ventajas ofrecidas por estos fármacos⁹³ (tabla 3).

Tabla 3 – Ventajas de los anticoagulantes orales de acción directa frente a los antagonistas de la vitamina K

- Administración oral sin precisar monitorización.
- Rápido comienzo de acción.
- No interacción con alimentos.
- Eficacia similar y mayor seguridad que la anticoagulación con los antagonistas de la vitamina K.

Tabla 4 – Desventajas de los anticoagulantes orales de acción directa en la población nefrótica

- Participación activa del riñón en su farmacocinética/farmacodinámica.
- Circulan unidos a proteínas.
- La presencia de proteinuria y la reducción del FG afectan significativamente a su eficacia y seguridad.
- Metabolización a través del citocromo P450⁹⁴, vía metabólica usada por fármacos comúnmente utilizados para el manejo de las comorbilidades de la ERC, lo que puede limitar su uso en esta población.
- Dificultad de su reversión farmacológica ante actuaciones médico/quirúrgicas frecuentes en la población ERC (ejemplo canalización vía central para HD, trasplante renal inminente, etc.)
- Alto riesgo de hemorragia por sobredosificación en casos de empeoramiento brusco del FG.

ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; HD: hemodiálisis.

Sin embargo, en el campo de la nefrología estos ACOD no han resultado ser los anticoagulantes ideales⁹⁴, como se muestra en la tabla 4.

Estudios en enfermedad renal crónica

Enfermedad renal crónica leve-moderada. Los estudios⁹⁵ han mostrado que en pacientes con ERC leve a moderada (TFGe, 30-59 ml/min) y FA, los ACOD frente a la warfarina, presentan una reducción en las hemorragias graves, aunque sin diferencias en la tasa de eventos CDV. Un beneficio añadido frente a la warfarina en la ERC, es que los ACOD, en concreto el apixabán^{96,97} y el rivaroxabán⁹⁸, parecen no favorecer la CV⁹⁹ ni la aterosclerosis^{100,101} y, por tanto, no aceleran la progresión de la ERC¹⁰². Aun así, también se ha descrito sangrado microscópico y daño renal en pacientes tratados con ACOD¹⁰⁰⁻¹⁰⁵.

Por tanto, el uso de los ACOD en ERC moderada parece una alternativa a los AVK siempre que se hagan los ajustes de dosis aconsejadas para los diferentes estadios de ERC¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Enfermedad renal crónica avanzada. En los estudios randomizados iniciales comparando los AVK y los ACOD en pacientes con FA no valvular, así como en los metaanálisis posteriores¹⁰⁹, los pacientes con IR avanzada fueron sistemáticamente excluidos¹¹⁰. El primer metaanálisis sobre la seguridad y la eficacia de los ACOD frente a la warfarina en los pacientes con ERC¹⁰⁹, se basa en 8 estudios en los que se analizaron conjuntamente 3 fármacos con diferente excreción renal: dabigatrán (excreción renal > 80-85%); rivaroxabán (excreción renal > 36%) y apixabán (excreción renal > 25%); y todos los pacientes analizados presentaban FG > 30 ml/min, por lo que pese a los buenos resultados mostrados, los autores del artículo concluyeron que el uso rutinario de los ACOD

en pacientes con TFGe < 30 ml/min no se aconsejaba. Chang SH et al.¹¹¹ en un estudio de cohortes prospectivo de 3.771 pacientes con FA y ERC estadios 4-5 (un 25% en diálisis), se analizaron el grupo receptor de ACOD (TFG medio de 25 ml/min) frente al receptor de warfarina (TFG medio de 17 ml/min) y frente al grupo que no recibió anticoagulación (TFG medio de 16 ml/min). Encontraron que en los grupos con ACOD o warfarina frente a los no anticoagulados, el riesgo de ACV fue similar y presentó un incremento significativo en el número de episodios hemorrágicos, por lo que estos datos no apoyaron la anticoagulación en pacientes con FA y ERC estadios 4-5.

Por tanto, el beneficio de los ACOD parece menos evidente para pacientes con FG < 30 ml/min (ERC estadios 4-5).

Hemodiálisis. Inicialmente se pensó que el perfil beneficio-riesgo de los ACOD podría hacerse extensivo a la población de HD; pero esto es más un deseo que una realidad, al menos hasta ahora. Los primeros estudios publicados, todos observacionales, mostraron que solo el rivaroxabán y el apixabán, se consideraban adecuados para pacientes en diálisis, ya que presentan el grado más bajo de aclaramiento renal y no se eliminan sustancialmente por diálisis^{112,113}.

Rivaroxabán. En una cohorte de 8.589 pacientes en HD, las complicaciones hemorrágicas que precisaron hospitalización y sangrado fatal fueron más frecuentes en pacientes usando dabigatran o rivaroxabán a dosis plena que los tratados con AVK¹¹⁴, pero no con la dosis reducida de rivaroxabán. En otro estudio retrospectivo¹¹⁵ comparando rivaroxabán frente a la warfarina sí se observó una reducción significativa de riesgo hemorrágico grave, pero no se observó mejoría en el riesgo de ACV isquémico ni de ETV. El último estudio comparativo entre ribaroxabán y warfarina se trata de un estudio randomizado y prospectivo a 2 años de seguimiento¹¹⁶; en él se observó que rivaroxabán a dosis de 10 mg/día frente a los AVK, redujo significativamente los eventos CDV fatales y no fatales, así como los eventos hemorrágicos graves. Aunque, como los propios autores reconocen, al no incluir un grupo placebo, no pudo asegurarse que el resultado fuera consecuencia del efecto pernicioso de los AVK o por efecto protector del rivaroxabán.

Apixabán. Ha sido el ACOD más usado en la ERC¹¹⁷, y es, aparentemente el más seguro en pacientes con HD. Este fármaco presenta la excreción renal más baja (25-29%) de todos los ACOD¹¹³, y parece más seguro que los AVK en la prevención del infarto cerebral por presentar menor riesgo hemorrágico^{107,118,119}, además de presentar menos interacciones farmacológicas y poseer efectos antiinflamatorios¹²⁰. Un pequeño estudio observacional de 124 pacientes en HD reveló menor tasa de eventos hemorrágicos en los pacientes tratados con apixabán que aquellos con AVK¹²¹. En un gran estudio de cohortes¹²² retrospectivo de 25.523 pacientes en HD crónica (una minoría de pacientes en DP, n=1,377; 5,4%) y FA incluidos en el Registro Datos Renales de EE. UU. (USRDS), se comparó el uso de la warfarina frente al apixabán. La dosis estándar de 5 mg/2 veces al día frente al uso de AVK o frente a la cohorte no anticoagulada no supuso ventaja en el riesgo de ACV isquémico transitorio (AIT)

o tromboembolismo, pero frente a la dosis reducida (2,5 mg/12 h) sí se objetivó menor riesgo de infarto cerebral/embolismo sistémico y de muerte. Respecto al riesgo hemorrágico, pacientes tratados con la dosis estándar de apixabán fueron más seguros que los anticoagulados con AVK, pero frente a los pacientes tratados con la dosis reducida no hubo diferencias, y comparados con los no anticoagulados se observó una clara mayor incidencia de infarto hemorrágico y de hemorragia mortal (apixabán [4,9 eventos/100 pacientes/año] versus no anticoagulación [1,6 eventos/100 pacientes/año]). Sin embargo, los pacientes que recibieron la dosis reducida (2,5 mg/2 veces al día) no incrementaron el riesgo de hemorragia respecto a los pacientes que no recibieron anticoagulación. Pese a los datos relativamente favorables del apixabán frente a los AVK en pacientes con FA con ERC terminal o en diálisis, los autores muestran incertidumbres sobre el beneficio neto de la anticoagulación para la prevención del ictus en pacientes en diálisis con FA, dado que el sangrado, aunque sea leve, puede ser muy común y problemático en pacientes en diálisis portadores de un acceso vascular.

Un estudio¹²³ más reciente tampoco ha demostrado ventajas del apixabán frente a la no anticoagulación en esta población en HD con FA.

Dosis de anticoagulantes orales de acción directa en la enfermedad renal crónica

Con el tiempo hemos aprendido que las dosis inicialmente indicadas de ACOD para los distintos grados de fallo renal fueron inapropiadamente altas.

Los estudios farmacocinéticos han mostrado que, en pacientes con HD sin función renal residual, la dosis apropiada de rivaroxabán es de 10 mg diarios¹²⁴; y para el apixabán, la dosis más defendida es la de 2,5 mg/2 veces al día^{122,124}, puesto que la dosis de 5 mg/2 veces al día se ha asociado con niveles supratrapéuticos¹²⁵. Y elegir entre rivaroxabán y apixabán podría estar condicionado también por el régimen de dosificación; frente a la ventaja de una posible mayor adherencia al rivaroxabán por precisar una única toma al día, la administración de apixabán 2 veces al día podría suponer un efecto anticoagulante más estable en el transcurso de 24 h¹²⁶.

Recientemente se ha descrito que el momento de la administración del fármaco con respecto a la sesión influye en su farmacocinética y, por tanto, en su eficacia y riesgo¹²⁷; en concreto, 5 mg de apixabán administrados 30 min pre-HD resultarían en igual absorción que una única dosis de 2,5 mg post-HD.

Hay que insistir que, aunque el exceso de riesgo de hemorragia observado con los ACOD en la población con ERC avanzada pudiera ser consecuencia del empleo de dosis excesivamente elevadas^{108,111}, en los pacientes en diálisis, aún tras el ajuste de la dosis, la presencia de una leve hemorragia incrementa las posibles complicaciones ante un procedimiento invasivo y/o la necesidad de una reversión rápida del efecto anticoagulante (canalizar un nuevo acceso vascular, trasplante renal...) y, aunque ya existan antídotos para los ACOD¹²⁸⁻¹³⁰, su empleo está aún muy restringido y no validado en esta población.

Recomendaciones de las agencias reguladoras

Las pautas KDIGO de 2018 sugirieron una dosis reducida de apixabán (2,5 mg/2 veces al día) en la población en HD¹³¹; sin embargo, según la opinión de un grupo de trabajo de expertos europeos³⁹ «la posición de KDIGO con respecto a apixabán puede ser demasiado conservadora... De hecho, en pacientes que pueden tomar la dosis completa del medicamento, hay beneficios en términos de eventos tromboembólicos y mortalidad, en ausencia de un mayor riesgo de sangrado»³⁹.

La Food and Drug Administration (FDA), basándose en datos farmacocinéticos ha aprobado el uso¹³² de apixabán 5 mg/2 veces al día en pacientes con ERC avanzada, a menos que se indique una reducción de la dosis a 2,5 mg/2 veces al día si el paciente presenta una edad ≥ 80 años y/o un peso de ≤ 60 kg. La FDA también permite el empleo de rivaroxabán 15 mg/una vez al día en esta población.

Las guías recientes de la American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) establecen como «razonable» el uso de apixabán en los pacientes en HD, si bien estaría justificado el hacer estudios específicos para esta población¹³³.

En 2019 se mostraron los resultados del primer ensayo randomizado (RENAL-AF)¹³⁴ (NCT02942407) de apixabán frente a warfarina en pacientes en HD con FA¹³⁵. El estudio fue suspendido prematuramente en julio 2019 por falta de financiación, y el objetivo inicial de reclutar 760 pacientes no pudo alcanzarse por lo que el poder estadístico se vio limitado. Se reclutaron 154 pacientes randomizados para recibir apixabán (n = 82, de los cuales el 29% recibieron dosis reducida de 2,5 mg/12 h) frente a warfarina (n = 72, con INR objetivo de 2-3). Tras un año de seguimiento, el ensayo mostró que no hubo diferencias en las tasas de infarto isquémico cerebral, sangrado, ni mortalidad entre los grupos estudiados. No pudo aclararse si la dosis más baja de apixabán (2,5 mg/12 h) podrían haber resultado en menor sangrado que la warfarina¹³⁵.

En la actualidad se están llevando a cabo otros 2 estudios randomizados con apixabán y AVK en población en diálisis:

- AXADIA (NCT02933697), estudio alemán, que compara apixabán 2,5 mg/cada 12 h frente al AVK phenprocoumon. Intenta reclutar a 222 pacientes y seguirlos durante 6-24 meses. Está previsto terminar en julio de 2023.
- SAFE-D (NCT03987711), compara AVK frente apixabán 5 mg/2 veces al día (o 2,5 mg/2 veces al día en pacientes seleccionados), y con la no anticoagulación. Está previsto terminar el 31 diciembre 2022.

La Agencia Europea del medicamento (EMA) aún no ha aprobado el uso de ningún ACOD cuando la TFGe es < 15 ml/min¹³⁶.

En resumen, aunque en pacientes en HD con FA no valvular no se ha conseguido demostrar claro beneficio de los ACOD frente a la no anticoagulación, al no reducir el riesgo de ACV isquémico, ni de AIT, ni de TEV sistémico, dosis bajas de rivaroxabán o apixabán podrían considerarse como una alternativa a los AVK, de forma muy cuidadosa y consensuada con el paciente^{137,138}.

Tabla 5 – Anticoagulantes orales de acción directa y ERC

- El uso de los ACOD en la ERC moderada parece una alternativa a los AVK siempre que se hagan los ajustes de dosis aconsejadas para los diferentes estadios de ERC.
- El beneficio de los ACOD es menos evidente para pacientes con FG < 30 ml/min (ERC estadios 4-5).
- En los pacientes en HD con FA no valvular, aunque sigue sin aclararse el posible beneficio neto de la anticoagulación con ACOD (apixabán) para la prevención del ictus frente a la no anticoagulación, dosis bajas de rivaroxabán o apixabán podrían considerarse como una alternativa a los AVK de forma muy cuidadosa y consensuada con el paciente.
- En HD, la FDA ha aprobado el uso de apixabán 5 mg/2 veces al día (o de 2,5 mg/2 veces al día si el paciente presenta una edad ≥ 80 años y/o un peso de ≤ 60 kg) y del rivaroxabán 15 mg/una vez al día.
- La Agencia Europea del Medicamento no ha aprobado el uso de ningún ACOD cuando la TFGe es < 15 ml/min.
- A la espera de los datos derivados de los estudios randomizados, parece razonable esperar y ser prudentes en el uso de los ACOD en los pacientes en HD.

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; ERC: enfermedad renal crónica; FDA: Food and Drug Administration; FG: filtrado glomerular; HD: hemodiálisis.

A la espera de los datos derivados de los estudios randomizados parece razonable esperar y ser prudentes en el uso de los ACOD en los pacientes en HD.

Conclusiones (tabla 5).

Cierre percutáneo de la orejuela izquierda

Una alternativa a la terapia con anticoagulantes en los pacientes en HD con FA podría estar en el uso de dispositivos percutáneos que bloqueen el apéndice auricular izquierdo (AAI), lugar de formación del trombo^{139,140}.

En un metaanálisis dirigido a examinar la eficacia de este dispositivo en pacientes con ERC¹⁴¹ y FA se observó que, pese al número bajo de pacientes y la heterogeneidad de los estudios analizados, esta técnica podría prevenir de manera efectiva y segura la aparición de ACV y AIT.

En diálisis, un estudio italiano llevado a cabo en 11 centros¹⁴², examinaron 92 pacientes con FA que se sometieron a oclusión de AAI frente a dos cohortes de pacientes, una en tratamiento con warfarina (114 pacientes) y otra sin tratamiento (148 pacientes). En los dos años de seguimiento encontraron que, en la cohorte de pacientes que se sometieron al procedimiento en comparación con las cohortes con warfarina y sin tratamiento, la incidencia de eventos CDV no fatales fue significativamente menor y la supervivencia a 2 años fue significativamente mayor; respecto a la hemorragia, la incidencia fue significativamente mayor en los pacientes con warfarina frente a las otras dos cohortes. El estudio sugiere que la oclusión de AAI es factible y segura en pacientes sometidos a diálisis, y que, a largo plazo, se asocia con una reducción tanto de los eventos tromboembólicos en comparación con los pacientes no tratados, como de los eventos hemorrágicos en comparación con los pacientes que toman warfarina. Por todo ello, parece que el cierre de la orejuela podría abrir el camino a una opción no farmacológica para la protección

tromboembólica en pacientes en diálisis con FA y alto riesgo de sangrado.

Existe en marcha un estudio prospectivo de un solo brazo con el dispositivo Watchman™ en pacientes en diálisis y que está previsto finalizar en diciembre del 2022 (NCT03446794).

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946-52, <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.98.10.946>.
- Roberts PR, Stromberg K, Johnson LC, Wiles BM, Mavrakanas TA, Charytan DM. A systematic review of the incidence of arrhythmias in hemodialysis patients undergoing long-term monitoring with implantable loop recorders. *Kidney Int Rep*. 2021;6:56-65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2020.10.020>, eCollection 2021.
- De Vriese AS, Caluwe R, Raggi P. The atrial fibrillation conundrum in dialysis patients. *Am Heart J*. 2016;174:111-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.01.010>.
- Buiten MS, De Bie MK, Rotmans JI, Gabreels BA, van Dop W, Wolterbeek R, et al. The dialysis procedure as a trigger for atrial fibrillation: New insights in the development of atrial fibrillation in dialysis patients. *Heart*. 2014;100:685-90, <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305417>.
- Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: Clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int*. 2010;77:1098-106, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.477>.
- Abbott KC, Trespalacios F, Taylor AJ, Agodoa LY. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: Risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol*. 2003;4:1, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-4-1>.
- Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM, et al. Systematic review and metaanalysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3816-22, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs416>.
- Goldstein BA, Arce CM, Hlatky MA, Turakhia M, Setoguchi S, Winkelmayer WC. Trends in the incidence of atrial fibrillation in older patients initiating dialysis in the United States. *Circulation*. 2012;126:2293-301, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.099606>.
- Bansal N, Hsu CY, Go A. S Intersection of cardiovascular disease and kidney disease: Atrial fibrillation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:275-82, <http://dx.doi.org/10.1097/01.mnh.0000444820.80249.56>.
- Nelson SE, Shroff GR, Li S, Herzog C. A Impact of chronic kidney disease on risk of incident atrial fibrillation and subsequent survival in medicare patients. *J Am Heart Assoc*. 2012;1:e002097, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.112.002097>.
- Bansal N, Fan D, Hsu CY, Ordonez JD, Marcus GM, Go AS. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation*. 2013;127:569-74, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.123992>.
- Ohyama Y, Imai M, Kurabayashi M. Estimated glomerular filtration rate and proteinuria are separately and independently associated with the prevalence of atrial fibrillation in general population. *PLoS One*. 2013;8:e79717, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0079717>, eCollection 2013.
- Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: The Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2009;158:629-36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.06.031>.
- Liao JN, Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Chen SJ, Lin YJ, et al. Incidence and risk factors for newonset atrial fibrillation among patients with end-stage renal disease undergoing renal replacement therapy. *Kidney Int*. 2015;87:1209-15, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.393>.
- Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Kanou H, Matsuno S, Uejima T, et al. Estimated glomerular filtration rate and proteinuria are associated with persistent form of atrial fibrillation: Analysis in Japanese patients. *J Cardiol*. 2013;61:53-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2012.07.016>.
- McManus DD, Corteville DC, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH. Relation of kidney function and albuminuria with atrial fibrillation (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol*. 2009;104:1551-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.026>.
- Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123:2946-53, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982>.
- Ansari N, Manis T, Feinfeld D. Symptomatic atrial arrhythmias in haemodialysis patients. *Ren Fail*. 2001;23:71-6, <http://dx.doi.org/10.1081/jdi-100001285>.
- Vincenti A, Passini E, Fabbrini P, Luise MC, Severi S, Genovesi S. Recurrent intradialytic paroxysmal atrial fibrillation: Hypotheses on onset mechanisms based on clinical data and computational analysis. *Europace*. 2014;16:396-404, <http://dx.doi.org/10.1093/europace/eut346>.
- Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age, distribution and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995;155:469-73.
- Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625-35, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1105594>.
- Tran L, Pannier B, Lacolley P, Serrato T, Benetos A, London GM, et al. A case-control study indicates that coagulation imbalance is associated with arteriosclerosis and markers of endothelial dysfunction in kidney failure. *Kidney Int*. 2021;99:1162-72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.12.011>.
- Jeong JC, Kim JE, Ryu JW, Joo KW, Kim HK. Plasma haemostatic potential of haemodialysis patients assessed by thrombin generation assay: Hypercoagulability in patients with vascular access thrombosis. *Thromb Res*. 2013;13:604-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.09.002>.
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report from the American

- Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-603, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>.
25. Vázquez E, Sánchez-Perales C, Borrego F, García-Cortés MJ, Lozano C, Guzmán M, et al. Influence of atrial fibrillation on the morbid-mortality of patients on haemodialysis. *Am Heart J*. 2000;140:886-90, <http://dx.doi.org/10.1067/mhj.2000.111111>.
 26. 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;51:255-62, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.10.034>.
 27. To AC, Yehia M, Collins JF. Atrial fibrillation in haemodialysis patients: Do the guidelines for anticoagulation apply? *Nephrology (Carlton)*. 2007;12:441-7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00835.x>.
 28. Wetmore JB, Ellerbeck EF, Mahnken JD, Phadnis M, Rigler SK, Mukhopadhyay P, et al. Atrial fibrillation and risk of stroke in dialysis patients. *Ann Epidemiol*. 2013;23:112-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2012.12.011>.
 29. Wetmore JB, Ellerbeck EF, Mahnken JD, Phadnis MA, Rigler SK, Spertus JA, et al. Stroke and the «stroke belt» in dialysis: Contribution of patient characteristics to ischemic stroke rate and its geographic variation. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:2053-61, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012111077>.
 30. Wiesholzer M, Harm F, Tomasec G, Barbieri G, Putz D, Balcke P. Incidence of stroke among chronic haemodialysis patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Nephrol*. 2001;21:35-9, <http://dx.doi.org/10.1159/000046216>.
 31. 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;51:255-62, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.10.034>.
 32. Toida T, Sato Y, Nakagawa H, Komatsu H, Uezono S, Yamada K, et al. Risk of cerebral infarction in Japanese hemodialysis patients: Miyazaki Dialysis Cohort Study (MID study). *Kidney Blood Press Res*. 2016;41:471-8, <http://dx.doi.org/10.1159/000443448>.
 33. Findlay MD, Thomson PC, Fulton RL, Solbu MD, Jardine AG, Patel RK, et al. Risk factors of ischemic stroke and subsequent outcome in patients receiving hemodialysis. *Stroke*. 2015;46:2477-81, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009095>.
 34. Murray AM, Seliger S, Lakshminarayan K, Herzog CA, Solid CA. Incidence of stroke before and after dialysis initiation in older patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1166-73, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012080841>.
 35. Mitsuma W, Matsubara T, Hatada K, Imai S, Tamura M, Tsubata Y, et al. Atrial fibrillation had less impact on the risk of ischemic stroke in non-anticoagulated patients undergoing hemodialysis: Insight from the RAKUEN study. *Intern Med*. 2018;57:2295-300, <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.0021-17>.
 36. Shih CJ, Ou SM, Chao PW, Kuo SC, Lee YJ, Yang CY, et al. Risks of death and stroke in patients undergoing hemodialysis with new-onset atrial fibrillation: A competing-risk analysis of a nationwide cohort. *Circulation*. 2016;133:265-72, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018294>.
 37. De Vriese AS, Heine G. Anticoagulation management in haemodialysis patients with atrial fibrillation: Evidence and opinion. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;gfab060, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfab060>.
 38. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Performance Measures; Physician Consortium for Performance Improvement; American Medical Association; American Heart Association; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the Physician Consortium for Performance Improvement (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration with the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:865-84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.006>.
 39. Potpara TS, Ferro C, Lip GYH, Dan GA, Lenarczyk R, Mallama C, et al. Management of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease in clinical practice: A joint European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Renal Association/European Dialysis and Transplantation Association (ERA/EDTA) physician-based survey. *Europace*. 2020;22:496-505, <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euz358>.
 40. Ocak G, Ramspek C, Rookmaaker MB, Blankestijn PJ, Verhaar MC, Willem JWB, et al. Performance of bleeding risk scores in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1223-31, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfy387>.
 41. Pokorney SD, Black-Maier E, Hellkamp AS, Friedman DJ, Vemulapalli S, Granger CB, et al. Oral anticoagulation and cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1299-308, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.019>.
 42. Königsbrügge O, Posch F, Antlanger M, Kovarik J, Klausner-Braun R, Kletzmayer J, et al. Prevalence of atrial fibrillation and antithrombotic therapy in hemodialysis patients: Cross-sectional results of the Vienna Investigation of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients on Hemodialysis (VIVALDI). *PLoS One*. 2017;12, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0169400>, e0169400. eCollection 2017.
 43. Dzheshka MS, Lane DA, Lip GY. Stroke and bleeding risk in atrial fibrillation: Navigating the alphabet soup of risk-score acronyms (CHADS2, CHA2 DS2 -VASc, R2 CHADS2, HAS-BLED, ATRIA, and more). *Clin Cardiol*. 2014;7:634-44, <http://dx.doi.org/10.1002/clc.22294>.
 44. Fabbian F, Catalano C, Lambertini D, Tarroni G, Bordin V, Squerzanti R, et al. Clinical characteristics associated to atrial fibrillation in chronic haemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2000;54:234-9.
 45. Genovesi S, Pogliani D, Faini A, Valsecchi MG, Riva A, Stefani F, et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:897-902, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.07.044>.
 46. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:912-21, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008070802>.
 47. Limdi NA, Nolin TD, Booth SL, Centi A, Marques MB, Crowley MR, et al. Influence of kidney function on risk of supratherapeutic international normalized ratio-related hemorrhage in warfarin users: A prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2015;65:701-9, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.11.004>.
 48. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin Use Associates with Increased Risk for Stroke in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2223-33, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2009030319>.
 49. Wakasugi M, Kazama JJ, Tokumoto A, Suzuki K, Kageyama S, Ohya K, Miura Y, et al. Association between warfarin use and incidence of ischemic stroke in Japanese hemodialysis patients with chronic sustained atrial fibrillation: A

- prospective cohort study. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18:662-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-013-0885-6>.
50. Yodogawa K, Mii A, Fukui M, Iwasaki YK, Hayashi M, Kaneko T, et al. Warfarin use and incidence of stroke in Japanese hemodialysis patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels.* 2016;31:1676-80, <http://dx.doi.org/10.1007/s00380-015-0777-7>.
 51. Shen JJ, Montez-Rath ME, Lenihan CR, Turakhia MP, Chang TI, Winkelmayer WC. Outcomes after warfarin initiation in a cohort of hemodialysis patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:677-88, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.019>.
 52. Knoll F, Sturm G, Lamina C, Zitt E, Lins F, Freistätter O, et al. Coumarins and survival in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:332-7, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr341>.
 53. Chen JJ, Lin LY, Yang YH, Hwang JJ, Chen PC, Lin JL. Anti-platelet or anti-coagulant agent for the prevention of ischemic stroke in patients with end-stage renal disease and atrial fibrillation - a nation-wide database analyses. *Int J Cardiol.* 2014;177:1008-11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.140>.
 54. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Chest.* 2016;149:951-9, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-1719>.
 55. Tan J, Liu S, Segal JB, Alexander GC, McAdams-DeMarco M. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016;17:157, <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-016-0368-6>.
 56. 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>.
 57. Harel Z, Chertow GM, Shah PS, Harel S, Dorian P, Yan AT, et al. Warfarin and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2017;33:737-46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2017.02.004>.
 58. Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2017;184:37-46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.09.016>.
 59. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2662-8, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04550511>.
 60. Sánchez Soriano RM, Albero Molina MD, Chamorro Fernández CI, Juliá-Sanchís R, López Menchero R, Del Pozo Fernández C, et al. Impacto pronóstico a largo plazo de la anticoagulación en los pacientes en hemodiálisis con fibrilación auricular. *Nefrología (Engl Ed).* 2018;38:394-400, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.11.026>.
 61. Genovesi S, Rossi E, Gallieni M, Stella A, Badiali F, Conte F, et al. Warfarin use, mortality, bleeding and stroke in haemodialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:491-8, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu334>.
 62. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: A nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;6:2471-82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.051>.
 63. Schlieper G, Floege J. Challenging the use of warfarin in patients on dialysis with atrial fibrillation. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11:450, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2015.87>.
 64. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: Clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.* 2010;77:1098-106, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.477>.
 65. Chatrou M, Winckers K, Hackeng TM, Reutelingsperger CP, Schurgers LJ. Vascular calcification: The price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. *Blood Rev.* 2012;26:155-66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2012.03.002>.
 66. Krueger T, Westenfeld R, Ketteler M, Schurgers LJ, Floege J. Vitamin K deficiency in CKD patients: A modifiable risk factor for vascular calcification? *Kidney Int.* 2009;76:18-22, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.126>.
 67. Garza-Mayers AC, Shah R, Sykes DB, Nigwekar SU, Kroshinsky D. The successful use of apixaban in dialysis patients with calciphylaxis who require anticoagulation: A retrospective analysis. *Am J Nephrol.* 2018;48:168-71, <http://dx.doi.org/10.1159/000491881>.
 68. Caluwé R, Pyfferoen L, De Boeck K, De Vriese AS. The effects of vitamin K supplementation and vitamin K antagonists on progression of vascular calcification: Ongoing randomized controlled trials. *Clin Kidney J.* 2016;9:273-9, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfv146>.
 69. McCabe KM, Booth SL, Fu X, Shobeiri N, Pang JJ, Adams MA, et al. Dietary vitamin K and therapeutic warfarin alter the susceptibility to vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83:835-44, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.477>.
 70. Mac-Way F, Poulin A, Utescu MS, De Serres SA, Marquis K, Douville P. The impact of warfarin on the rate of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients: A longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:2113-20, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu224>.
 71. Cozzolino M, Fusaro M, Ciceri P, Gasperoni L, Cianciolo G. The role of vitamin K in vascular calcification. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26:437-44, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2019.10.005>.
 72. Kaesler N, Magdeleyns E, Herfs M, Schettgen T, Brandenburg V, Fliser D, et al. Impaired vitamin K recycling in uremia is rescued by vitamin K supplementation. *Kidney Int.* 2014;86:286-93, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.530>.
 73. Booth SL, Broe KE, Peterson JW, Cheng DM, Dawson-Hughes B, Gundberg CM, et al. Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4904-9, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031673>.
 74. Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ota H, et al. Statins protect human aortic smooth muscle cells from inorganic phosphate-induced calcification by restoring Gas6-Axl survival pathway. *Circ Res.* 2006;98:1024-31, <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000218859.90970.8d>.
 75. Fusaro M, D'Alessandro C, Noale M, Tripepi G, Plebani M, Veronesi N, et al. Low vitamin K1 intake in haemodialysis patients. *Clin Nutr.* 2017;36:601-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.04.024>.
 76. Mahtani KR, Heneghan CJ, Nunan D, Roberts NW, et al. Vitamin K for improved anticoagulation control in patients receiving warfarin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;5, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858>.
 77. Theuwissen E, Teunissen KJ, Spronk HM, Hamulyák K, Ten Cate H, Shearer MJ, et al. Effect of low-dose supplements of menaquinone-7 (vitamin K 2) on the stability of oral

- anticoagulant treatment: Dose-response relationship in healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2013;11:1085-92, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12203>.
78. Bennett WM. Should dialysis patients ever receive warfarin and for what reasons? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:1357-9, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01700506>.
79. Reinecke H, Brand E, Mesters R, Schäbitz WR, Fisher M, Pavenstädt H, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:705-11, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007111207>.
80. Lo DS, Rabbat CG, Clase CM. Thromboembolism and anticoagulant management in hemodialysis patients: A practical guide to clinical management. *Thromb Res.* 2006;118:385-95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2005.03.031>.
81. Brodsky S, Eikelboom J, Hebert LA. Anticoagulant-related nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:2787-93, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2018070741>.
82. Abt AB, Carroll LE, Mohler JH. Thin basement membrane disease and acute renal failure secondary to gross hematuria and tubular necrosis. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:533-6, [http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386\(00\)70209-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386(00)70209-5).
83. Kabir A, Nadasdy T, Nadasdy G, Hebert LA. An unusual cause of gross hematuria and transient ARF in an SLE patient with warfarin coagulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:757-60, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.08.050>.
84. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: A report of 9 cases. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:1121-6, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.04.024>.
85. Brodsky SV, Collins M, Park E, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy G, et al. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2010;115:c142-6, <http://dx.doi.org/10.1159/000312877>.
86. Aquino Moura KB, Behrens PMP, Pirolli R, Sauer A, Melamed D, Veronese FV, et al. Anticoagulant-related nephropathy: Systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J.* 2019;12:400-7, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfy133>.
87. Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J, Hymes JL, Maddux FW, Thadhani RI, et al. A nationally representative study of calcific uremic arteriopathy risk factors. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3421-9, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2015091065>.
88. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: The Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J.* 2015;36:297-306, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu139>.
89. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37:2893-962, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
90. Sjögren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Friberg L, Lip GY, Svensson PJ, et al. Safety and efficacy of well managed warfarin. A Rep. from Swedish Qual. Register Auricula. *Thromb Haemost.* 2015;113:1370-7, <http://dx.doi.org/10.1160/TH14-10-0859>.
91. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Staerk L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Effect of reduced renal function on time in therapeutic range among anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:752-3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.031>.
92. Yang F, Hellyer JA, Than C, Ullal AJ, Kaiser DW, Heidenreich PA, et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart.* 2017;103:818-26, <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309266>.
93. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015;17:1467-507, <http://dx.doi.org/10.1093/eurpace/euv309>.
94. Derebail VK, Rheault MN, Kerlin BA. Role of direct oral anticoagulants in patients with kidney disease. *Kidney Int.* 2020;97:664-75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.11.027>.
95. Ashley J, McArthur E, Bota S, Harel Z, Battistella M, Molnar AO, et al. Risk of Cardiovascular Events and Mortality Among Elderly Patients with Reduced GFR Receiving Direct Oral Anticoagulants. *Am J Kidney Dis.* 2020;76:311-20, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.02.446>.
96. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, Hohnloser SH, Wojdyla DM, Garonzik S, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Circulation.* 2020;141:1384-92, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059>.
97. Wetmore JB, Yan H, Herzog CA, Weinhandl E, Reyes JL, Roetke NS. CKD Progression in Medicare Beneficiaries With Nonvalvular Atrial Fibrillation Treated With Apixaban Versus Warfarin. *Am J Kidney Dis.* 2021;78:180-9, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.12.004>.
98. Hernandez AV, Bradley G, Khan M, Fratoni A, Gasparini A, Roman YM, et al. Rivaroxaban versus warfarin and renal outcomes in non-valvular atrial fibrillation patients with diabetes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2020;6:301-7, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjqcco/qcz047>.
99. Rattazzi M, Faggini E, Bertacco E, Nardin C, Pagliani L, Plebani M, et al. Warfarin, but not rivaroxaban, promotes the calcification of the aortic valve in ApoE^{-/-} mice. *Cardiovasc Ther.* 2018;36:e12438, <http://dx.doi.org/10.1111/1755-5922.12438>.
100. Schurgers LJ, Spronk HM. Differential cellular effects of old and new oral anticoagulants: Consequences to the genesis and progression of atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2014;112:909-17, <http://dx.doi.org/10.1160/TH14-03-0268>.
101. Hara T, Fukuda D, Tanaka K, Higashikuni Y, Hirata Y, Nishimoto S, et al. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2015;242:639-46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.023>.
102. De Vriese AS, Heine G. Anticoagulation management in haemodialysis patients with atrial fibrillation: Evidence and opinion. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;1-8, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfab060>.
103. Brodsky SV, Mhaskar NS, Thiruveedi S, Dhingra R, Reuben SC, Calomeni E, et al. Acute kidney injury aggravated by treatment initiation with apixaban: Another twist of anticoagulant-related nephropathy. *Kidney Res Clin Pract.* 2017;36:387-92, <http://dx.doi.org/10.23876/j.krcp.2017.36.4.387>.
104. Jansky L, Mukkamala P, Jebakumar D, Rao A, Goldson TM, Forjuoh SN. Acute kidney injury and undiagnosed immunoglobulin A nephropathy after dabigatran therapy. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2018;31:321-3, <http://dx.doi.org/10.1080/08998280.2018.1463036>, eCollection 2018.
105. Escoli R, Santos P, Andrade S, Carvalho F. Dabigatran-related nephropathy in a patient with undiagnosed IgA nephropathy. *Case Rep Nephrol.* 2015;2015:298261, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/298261>.
106. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for

- preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD011373, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011373>.
107. Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, Jun M, Toyama T, Gallagher MP, et al. Benefits and harms of oral anticoagulant therapy in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019;171:181-9, <http://dx.doi.org/10.7326/M19-0087>.
 108. Feldberg J, Patel P, Farrell A, Sivarajahkumar S, Cameron K, Ma J, et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:265-77, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfy031>.
 109. Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, Pavenski K, Harel S, Wald R, et al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:431-42, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013040361>.
 110. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, 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;365:981-92, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
 111. Chang SH, Wu CV, Yeh YH, Kuo CF, Chen YL, Wen MS, et al. Efficacy and safety of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and stages 4 or 5 chronic kidney disease. *Am J Med.* 2019;132:1335-43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.06.006>, e6.
 112. Dias C, Moore KT, Murphy J, Ariyawansa J, Smith W, Mills RM, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2016;43:229-36, <http://dx.doi.org/10.1159/000445328>.
 113. Frost C, Wang J, Nepal S, Schuster A, Barrett YC, Mosqueda-Garcia R, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: Single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:476-87, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04369.x>.
 114. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation.* 2015;131:972-9, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113>.
 115. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK, et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and severe kidney disease or undergoing hemodialysis. *Am J Med.* 2019;132:1078-83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.04.013>.
 116. De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H, de Boeck K, de Bacquer D. Safety and efficacy of vitamin K antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A multicenter randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:1474-83, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020111566>.
 117. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S, et al. Nonvitamin K anticoagulant agents in patients with advanced chronic kidney disease or on dialysis with AF. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2888-99, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.082>.
 118. 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, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs274>.
 119. Schafer JH, Casey AL, Dupre KA, Staubes BA. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with advanced chronic kidney disease. *Ann Pharmacother.* 2018;52:1078-84, <http://dx.doi.org/10.1177/1060028018781853>.
 120. Nakase T, Moroi J, Ishikawa T. Anti-inflammatory, and antiplatelet effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in acute phase of ischemic stroke patients. *Clin Transl Med.* 2018;7:2, <http://dx.doi.org/10.1186/s40169-017-0179-9>.
 121. Reed D, Palkimas S, Hockman R, Abraham S, Le T, Maitland H. Safety and effectiveness of apixaban compared to warfarin in dialysis patients. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2:291-8, <http://dx.doi.org/10.1002/rth2.12083>, eCollection 2018.
 122. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE, He K, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation.* 2018;138:1519-29, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418>.
 123. Mavranakas TA, Garlo K, Charytan DM. Apixaban versus no anticoagulation in patients undergoing long-term dialysis with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:1146-54, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11650919>.
 124. De Vriese AS, Caluwé R, Baillieu E, De Bacquer D, Borrey D, van Vlem B, et al. Dose finding of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:91-8, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.01.022>.
 125. Mavranakas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2241-8, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016090980>.
 126. Clemens A, Noack H, Brueckmann M, Lip GY. Twice- or once-daily dosing of novel oral anticoagulants for stroke prevention: A fixed-effects meta-analysis with predefined heterogeneity quality criteria. *PLoS One.* 2014;9:e99276, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0099276>, eCollection 2014.
 127. Van den Bosch I, Bouillon T, Verhamme P, Vanassche T, Jacquemin M, Coemans M, et al. Apixaban in patients on haemodialysis: A single-dose pharmacokinetics study. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36:884-9, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa351>.
 128. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017;377:431-41, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>.
 129. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al., ANNEXA-4 Investigators. Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2019;380:1326-35, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1814051>.
 130. Novak JE, Alamiri K, Yee J. Dabigatran Reversal in a Patient with End-Stage Liver Disease and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Diseases.* 2018;71:137-41, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.03.025>.
 131. Shroff GR, Stoecker R, Hart A. Non-vitamin K-dependent oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in patients with CKD: Pragmatic considerations for the clinician. *Am J Kidney Dis.* 2018;72:717-27, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.02.360>.
 132. US Food and Drug Administration. ELIQUIIS (apixaban) label. 2021. [consultado 28 Dic 2020] Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202155s000lbl.pdf.
 133. 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>.
134. Pokorney S, Kumbhani DJ, Bhatt DL. RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation - RENAL-AF [consultado 12 Dic 2020] Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/11/15/17/29/renal-af>.
135. American College of Cardiology: RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation - RENAL-AF [consultado 24 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/11/15/17/29/renal-af>
136. 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 in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140:e125-51, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665>.
137. Kelly DM, Rothwell PM. Prevention and treatment of stroke in patients with chronic kidney disease: An overview of evidence and current guidelines. *Kidney Int*. 2020;97:266-78, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.024>.
138. Burlacu A, Genovesi SA, Ortiz A, Combe C, Basile C, Schneditz D, et al., on behalf of the ERA-EDTA EUDIAL Working Group. Pros and cons of antithrombotic therapy in end-stage kidney disease: 2019 update. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:923-33, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfz040>.
139. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. PRAGUE-17 Trial Investigators. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:3122-35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.067>.
140. Kefer J, Tzikas A, Freixa X, Shakir S, Gafoor S, Nielsen-Kudsk JE, et al. Impact of chronic kidney disease on left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2016;207:335-40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.01.003>.
141. Zhang HF, Zhang QX, Zhang YY, Yang D, Xu Z, Jiao QB, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21:443-51, <http://dx.doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.62>.
142. Genovesi S, Porcu L, Slaviero G, Casu G, Bertoli S, Sagone A, et al. Outcomes on safety and efficacy of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients undergoing dialysis. *J Nephrol*. 2021;34:63-73, <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-020-00774-5>.