Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

FÁRMACOS Y RIÑÓN

ID FR-004

Anticoagulantes orales en la enfermedad renal crónica

Carmen Sánchez González[1], **José A. Herrero Calvo**[2]

[1] Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

[2] Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Actualizado el **6 de marzo de 2023**

Palabras clave: Antagonistas de la vitamina K, antoicoagulantes orales, Apixabán, cierre percutaneo orejuela izquierda, dicumarínicos, Fibrilación auricular, Rivaroxabán, Sintrom

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Carmen Sánchez González, José A. Herrero Calvo. Anticoagulantes orales en la enfermedad renal crónica. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2023 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/anticoagulantes-orales-en-la-enfermedad-renal-cronica/

CONTENIDO

Introducción 1
- Enfermedad renal crónica e hipercoagulabilidad 2
- Indicaciónes de anticoagulación en la enfermedad renal crónica 2

Fibrilacion auricular en hemodiálisis 2
- Prevalencia 2
- Posibles consecuencias de la FA en la HD 3
- Graduar riesgo/beneficio de la anticoagulación en HD 3
- Elección del fármaco anticoagulante 3
- Cierre percutáneo de la orejuela izquierda 10

Conclusiones 10

Referencias bibliográficas 11

Introducción

El uso o no de anticoagulantes orales (ACO) en la Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un tema controvertido y que suscita un gran interés dada la repercusión clínica que tiene en el paciente y la escasa evidencia disponible. Ello se ha traducido en varios estudios y análisis, tanto retrospectivos como prospectivos, que pasaremos a analizar.

Enfermedad renal crónica e hipercoagulabilidad

En la ERC, se produce un estado de hipercoagulabilidad, como consecuencia de numerosos factores que incrementan la activación del factor tisular y la viscosidad sanguínea y que conllevan un incremento del riesgo trombótico [1][2]. La consecuencia clínica de este estado de hipercoagulabilidad es la formación continua de coágulos de fibrina y finalmente, la aparición de trombosis arterial ó venosa.

Indicaciónes de anticoagulación en la enfermedad renal crónica

Profilaxis primaria/secundaria: Ante esta situación, lo primero que nos planteamos es si en la ERC hay indicación de profilaxis primaria frente a la trombosis. Hemos de decir que no, por el alto riesgo hemorrágico también incrementado en esta población [3]. Tampoco está indicada la búsqueda de factores procoagulantes sin eventos trombóticos previos, dado que no se ha demostreado coste-efectivo. Respecto a la profilaxis secundaria tras un primer evento, la indicación dependerá de muchos otros factores, como son la edad del paciente, la localización de la trombosis, la gravedad del episodio o el diagnótico o no de alteraciones hematológicas.

En cualquier caso, si se decidiese anticoagular a un paciente con ERC, el segundo problema que nos encontramos es que no hay consenso, ni en el fármaco anticoagulante idóneo, ni en la intensidad de la anticoagulación. Por extrapolación de la población general, el INR aconsejado en pacientes con prótesis valvular es de 2.5–3.5 [4] y entre 2-3 para el resto de las indicaciones [5].

Posibles escenarios de anticoagulación en la enfermedad renal crónica: La manifestación más frecuente del estado de hipercoagulabilidad en HD es la trombosis del acceso vascular, pero esta situación precisa de un capítulo aparte. Otros escenarios observados son la aparición de un tromboembolismo pulmonar (TEP), enfermedad tromboembólica venosa (ETV), trombosis arterial (coronaria, cerebral [6], retiniana ó mesentérica). Ante estas situacions clínicas, la que más dudas genera es la actuación ante una fibrilación auricular (FA) no valvular en los pacientes en HD y por ello, es el apartado en el que nos vamos a detener.

Fibrilacion auricular en hemodiálisis

Prevalencia

Las dudas planteadas respecto a la FA en HD comienzan por su prevalencia, dado que ésta podría ser mayor que la descrita en los estudios [7], ya que muchas veces acontece de manera asintomática y no hay una búsqueda activa de los episodios de FA durante las sesiones de HD [7], momento en el cual los episodios son más frecuentes [8].

La causa de esta mayor prevalencia de FA en la ERC se ha asociado a la presencia de factores de riesgo independiente para la FA y frecuentemente descritos en la enfermedad renal [9][10] como son, la disfunción endotelial, la calcificación vascular, la aterosclerosis prematura, el incremento de la actividad del sistema renina angiotensina y del sistema adrenérgico [9] y/o a la alteración de la estructura cardíaca. A medida que la ERC progresa y/o aumenta la proteinu-

ria [11][12], el riesgo de FA se incrementa, siendo aún mayor en HD [13], agravado por fenómenos intrínsecos a la técnica como el carácter intermitente [14] y alteraciones hidroelectrolíticas durante las sesiones [15].

Posibles consecuencias de la FA en la HD

La asociación de FA y ERC conlleva un mayor riesgo de infarto cerebral, enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y mortalidad, que la descrita para cada una de dichas patologías de forma individualizada [16][17].

En pacientes en HD con FA, se ha notificado un incremento de la mortalidad general (1.7–3.8 veces) [18][19], así como una mayor tasa de infarto cerebral [20] comparados con aquellos pacientes en HD sin FA. El estudio DOPPS [21] encontró que la FA se asoció con un incremento de las tasas ajustadas de infarto cerebral y muerte. Si bien los propios autores señalaron importantes limitaciones del estudio (que fuera observacional, que el cuestionario no distinguiera entre infarto hemorrágico e isquémico, que no fueran recogidos los valores de INR, y que en no pocos pacientes se usara conjuntamente warfarina más heparina). Sin embargo, hay otros estudios que se sitúan en la hipótesis contraria, al no haber logrado encontrar tal asociación [22][24]. Incluso, algunos autores han defendido que el riesgo de infarto cerebral por FA podría ser más bajo en la población en HD que en la población general [25] y que la FA en estos pacientes fuera en realidad un marcador de la enfermedad cardiovascular subyacente y no causante de la misma.

Graduar riesgo/beneficio de la anticoagulación en HD

Supone una dificultad añadida en esta población. Ninguno de los escores usados en la población general para medir el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular (ACV) por FA no valvular han demostrado ser útiles en HD [26], ni siquiera el más frecuentemente usado, el CHA2DS2-VASc. Tampoco los escores para medir el riesgo de sangrado tras la anticoagulación han podido ser validados en esta población [27]. Es más, si aplicáramos estos escores, todo paciente en HD con FA debería ser anticoagulado [28][29], por lo que podríamos estar sobreestimando el riesgo de ACV y minimizando el riesgo hemorrágico [30]. Otros escores propuestos como el CHADS modificado [31] y el “dialysis risk score” propuesto por Vriese y col. [25] también precisan ser validados en la población en HD. Por tanto, enfatizamos acerca del escaso valor predictivo de los escores utilizados en la población general para valorar el riesgo hemorrágico en los pacientes en HD, incluído el Has-Bled [32].

Elección del fármaco anticoagulante

A pesar de lo anteriormente expuesto, la práctica más extendida entre los nefrólogos ha sido la de anticoagular a nuestros pacientes con FA, como extrapolación de los ensayos clínicos que respaldan el uso de los anticoagulantes orales en la población general [33][34].

La anticoagulación oral, tradicionalmente la hemos realizado con antagonistas de la vitamina K (AVK) y más recientemente, con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD).

Antagonistas de la vitamina K (AVK)

¿Qué hemos observado con el uso de los AVK en los pacientes en HD?

1. Alto riesgo hemorrágico y falta de eficacia. A medida que la ERC progresa y especialmente en pacientes que presentan un FG< 30 ml/min, se ha observado que el empleo de los AVK provoca más episodios de INR fuera de rango, mayor dificultad para revertir la anticoagulación y más del doble del riesgo de sangrados leves y graves [35][36] que aquellos pacientes con tasas de FG >30 ml/min.

En HD, el empleo de AVK, además de incrementar el riesgo de hemorragia grave [37], no ha demostrado reducir el riesgo de ACV isquémico [38][39] ni de mortalidad [40][42], e incluso algunos autores han reportado el efecto contrario. En un estudio observacional en 1671 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 cuatro el riesgo de muerte por ACV e incrementó la hospitalización por esta causa en un 89% [38]. Varios metanálisis [43][44] han encontrado hallazgos similares. Un estudio español basado en la práctica clínica diaria [45] observó que el acenocumarol no demostró beneficio en la supervivencia y sin embargo incrementó el riesgo de hospitalizaciones totales y por eventos cardiovasculares, y se asoció a una mayor tendencia de riesgo de sangrados totales recurrentes. Este riesgo parece incrementarse con la edad [46], de hecho, el estudio DOPPS [21] observó que el uso de AVK en mayores de 75 años multiplicó por 2 el riesgo de ACV. Por el contrario, otros autores sí defienden el efecto beneficioso de los AVK en HD [22]. Entre ellos, un estudio de cohortes danés [47] en pacientes que precisaron técnicas de terapia renal sustitutiva (TRS) encontró que el tratamiento con warfarina se asoció a un descenso del 56% en el riesgo de infarto cerebral y/o ETV (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). Otro estudio observacional [48] defendió que la warfarina era segura y reducía el riesgo de infarto isquémico en pacientes con ERC, incluido la población en diálisis. Hemos de señalar que estos dos últimos estudios mencionados han sufrido numerosas críticas [21][49], dado que incluyeron en la misma cohorte pacientes con grados muy distintos de deterioro renal [48]; examinaron conjuntamente pacientes con diferentes modalidades de TRS como la HD, la diálisis peritoneal (DP) y el trasplante renal [47][48]. La cohorte de TRS eran pacientes más jóvenes y con menor comorbilidad que los pacientes sin TRS [47] y no aportaron información sobre la indicación de la warfarina ni de los INR alcanzados.

Por tanto, la opinión más extendida es que el uso rutinario de los AVK para la FA no valvular en pacientes en HD no se recomienda y debería hacerse sólo a pacientes muy seleccionados [50].

2. Riesgo para la salud vascular. La asociación entre el empleo de warfarina y la calcificación vascular ha sido confirmada a nivel experimental en ratas urémicas [51]. La vitamina K actúa como cofactor para la carboxilación y por tanto activación de numerosas proteínas, algunas de ellas implicadas en la salud vascular y ósea, siendo la más importante la matrix Gla protein (MGP) producida por las células del músculo liso vascular (VSMC) y los condrocitos, con importante capacidad de inhibir la calcificación vascular [52]. Los AVK [53], al inhibir el ciclo de la vitamina K, impedirían la activación de esta proteína MGP [53], así como de otras proteí-

nas vitamina K dependiente como la osteocalcina [54] o la Gas6 [55] implicadas también en procesos vasculares/óseos. Dado que la población en diálisis presenta basalmente una prevalente y severa deficiencia de vitamina K [56], el empleo de los AVK incrementaría los efectos deletéreos de esta deficiencia. De hecho, en pacientes en HD [57], el tratamiento con warfarina se ha asociado de forma independiente con la progresión de la rigidez aórtica, el incremento de la enfermedad vascular periférica [58], la calcificación valvular [59] y calcifilaxis [60]. Por todo esto, múltiples autores [61][63] han alertado sobre la necesidad de reevaluar el beneficio neto de la terapia con AVK a largo plazo en la población en HD.

Para paliar este efecto pernicioso, se propusieron estrategias de suplementación con vitamina K en los pacientes tratados con warfarina [64][65], sin embargo, actualmente, la suplementación con vitamina K en los pacientes tratados con AVK en la población en HD no está aconsejada [66].

3. Nefropatía asociada al uso de AVK. La nefropatía por warfarina fue inicialmente descrita en biopsias renales de pacientes tratados con warfarina [67][69] y confirmada en un metanálisis [70] de 1733 estudios, en el que se concluye que la nefropatía asociada a warfarina es una entidad con definición clínica y documentación histopatológica, independiente del deterioro más rápido de la función renal asociada a AVK de origen multifactorial [71] ya conocida. Se ha descrito tanto aparición de un fracaso renal agudo como progresión de una enfermedad renal ya existente. El daño renal podría ser consecuencia de microhemorragias que ocasionan obstrucción tubular [67][68], así como por la posible calcificación vascular inducida [72]. Por otro lado, también ha sido asociado con la aparición de Nefropatia IgA [73].

En HD este efecto también debería tenerse en cuenta, dado que en muchas ocasiones, el mantenimiento de la función renal residual durante el mayor tiempo posible es un objetivo deseado en estos pacientes.

4. Difícil control del nivel de anticoagulación objetivo. El tiempo en rango terapéutico (TRT) es bajo en los pacientes con ERC, especialmente en aquellos en HD y ya hemos mencionado la dificultad de lograr un adecuado control de los objetivos de coagulación en los pacientes con ERC [74], dificultad que se agrava a medida que progresa la ERC [35][36][75]. Entre las posibles causas descritas, se encuentran la toxicidad urémica que influye en la actividad del citocromo P450 [76], la desnutrición presente en muchos de estos pacientes (los AVK circulan unidos a proteínas en un 99%), el uso concomitante de múltiples fármacos que interfieren con el metabolismo de los AVK [35], las alteraciones de la coagulación asociadas a la ERC, la ya comentada deficiencia de vitamina K en esta población [77][78] y las fluctuaciones de volumen propias del paciente en HD. Todo esto condiciona una estrecha ventana terapéutica de eficacia y seguridad que se traduce en un exceso o defecto en la anticoagulación.

Pese a todo, hay autores que consideran que los AVK sí podrían aportar un beneficio neto en esta población, siempre que se pudiera asegurar un control estrecho y fiable del nivel de la anticoagulación [79][82]. Sin embargo, en la práctica clínica y como ha quedado ampliamente demostrado, lograr este control óptimo es muy difícil.

En la actualidad, hay dos ensayos clínicos en marcha en pacientes en HD con FA que comparan el uso de fármacos AVK frente a la no anticoagulación, en la incidencia acumulativa de sangrado severo y de trombosis: el AVK-DIAL9 [NCT02886962]), con intención de reclutar 855 participantes y terminar en enero 2023, y el DANWARD, (Danish Warfarin-Dialysis Study Safety and Efficacy of Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation on Dialysis, [NCT03862859]).

Anticoagulantes Orales de Acción directa (ACOD)

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) han cambiado el paisaje de la anticoagulación oral. Se han descrito cierta ventajas frente a los AVK [83], como que no precisan monitorización, tienen un rápido comienzo de acción, no interaccionan con los alimentos y presentan una eficacia similar pero con una mayor seguridad.

Sin embargo, en el campo de la nefrología presentan una importante limitación dado que el riñón está directamente implicado en su farmacocinética, la reducción del FG afecta significativamente a su eficacia y seguridad [84]. Por otro lado, los ACOD circulan unidos a proteínas y la presencia de proteinuria afecta a su biodisponibilidad. También sabemos que se metabolizan a través del citocromo P45094, vía ampliamente usada por fármacos comúnmente utilizados para el manejo de las comorbilidades de la ERC. Si a todo esto añadimos la dificultad en la reversión de su efecto de muchos de ellos, hacen que estos fármacos no sean los anticoagulantes ideales en la población con nefropatía [85].

Estudios en ERC

ERC leve-moderada. El primer metaanálisis sobre la seguridad y eficacia de los ACOD frente a la warfarina en los pacientes con ERC [86] 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%). Se observó una reducción en las hemorragias graves, aunque sin diferencias en la tasa de eventos cardiovasculares en pacientes con FG > 30 ml/min. Un beneficio añadido frente a la Warfarina es que los ACOD, en concreto el apixaban [87][88] y el rivaroxabán [89], no parecen favorecer la calcificación vascular [90] ni la aterosclerosis [91][92] y por tanto, no aceleran la progresión de la ERC [25]. Aun así, también se ha descrito sangrado microscópico y daño renal en pacientes tratados con los ACOD [37][91][93], identificada como nefropatía por anticoagulantes directos [82] y/o Nefropatía IgA no diagnosticada [94][95].

ERC avanzada. En los estudios randomizados iniciales comparando los AVK y los ACOD en pacientes con FA no valvular, así como en los metaanálisis posteriores [96], los pacientes con ERC avanzada fueron sistemáticamente excluidos [97]. Chang y col [98] en un estudio de cohortes prospectivo de 3771 pacientes con FA y ERC estadios 4-5 (un 25% en diálisis), analizaron el grupo receptor de ACOD (FG medio de 25 ml/min) frente al receptor de warfarina (FG medio de 17 ml/min) y frente al grupo que no recibió anticoagulación (FG 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 además presentaron un incremento significativo en el número de episodios hemorrágicos. Por lo tanto, los autores de este estudio desaconsejan el empleo de ACOD en pacientes con FG <30 ml/min (ERC estadios 4-5). Sin embargo, un metaanálisis que incluye 8 estudios randomizados y 46 observacionales [99] ha mostrado que en pacientes con FG de

15-60 ml/min y FA, los ACOD fueron superiores a la warfarina en la prevención de eventos tromboembólicos (HR 0,86 [IC 95%, 0,78-0,95]), sin heterogeneidad (I 2 = 10,5%) y en la reducción del riesgo de eventos hemorrágicos (HR, 0,81 [IC 95%, 0,66-0,99]), con gran heterogeneidad (I 2 = 69,8 %). El apixabán ajustado en dosis fue más eficaz que el edoxabán en la prevención de eventos tromboembólicos. Sin embargo, el apixaban no demostró ventajas frente a la no anticoagulación en esta población [99], como ya había sido descrito [100].

Ajuste de dosis en la ERC: Con el tiempo, hemos aprendido que las dosis inicialmente indicadas de ACOD para los distintos grados de fallo renal fueron inapropiadamente altas y que el exceso de hemorragia observado con los ACOD en la población con ERC avanzada pudo ser consecuencia del empleo de dosis excesivamente elevada [91][98]. Por tanto, en presencia de una ERC con FA, los ACOD frente a la warfarina parecen una alternativa a los AVK siempre que se hagan los ajustes de dosis aconsejadas para los diferentes estadios de ERC [85][91].

Estudios en HD

Los estudios observacionales iniciales publicados mostraron que los ACOD más adecuados para la población en HD eran el rivaroxabán y el apixabán, por presentar el grado más bajo de aclaramiento renal y no eliminarse sustancialmente con la diálisis [101][102].

Estudios con Rivaroxaban. En una cohorte de 8589 pacientes en HD, comparando dabigatran o rivaroxaban a dosis plena frente a los AVK [103], las complicaciones hemorrágicas que precisaron hospitalización y sangrado fatal fueron mayores con los ACODS, pero no con la dosis reducida de rivaroxabán. Otro estudio retrospectivo [104] comparando rivaroxaban frente a la warfarina también observó una reducción significativa del riesgo hemorrágico grave, pero sin mejoría en el riesgo de ACV isquémico ni de ETV. Un último estudio (“Valkyrie study”) randomizado y prospectivo a 2 años de seguimiento [105] comparando ribaroxaban y warfarina mostró que el rivaroxaban a dosis de 10 mg/día frente a los AVK, reducía significativamente los eventos cardiovasculares 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

Estudios con Apixaban. Este fármaco presenta la excreción renal más baja (25%–29%) de todos los ACOD [102] y parece más seguro que los AVK en la prevención del infarto cerebral por presentar menor riesgo hemorrágico [106][107], además de presentar menos interacciones farmacológicas y poseer efectos antiinflamatorios [108]. Por ello, es el ACOD más usado en la ERC [97] y es, aparentemente, el más seguro en pacientes con HD. En esta población, un pequeño estudio observacional de 124 pacientes reveló menor tasa de eventos hemorrágicos en el grupo tratado con apixaban frente a los tratados con AVK [109]. Ese mismo año, un gran estudio de cohortes [110], retrospectivo con 25.523 pacientes en HD crónica y FA incluidos en el Registro Datos Renales de EEUU (USRDS) analizó tres cohortes: población con warfarina, población con apixaban (dosis estándar: 5 mg dos veces al día y dosis reducida: 2.5mg/12h) y población no anticoagulada. Eficacia: Se observó que la dosis estándar de apixaban 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. Sin embargo, la dosis reducida sí mostró un me-

nor riesgo de infarto cerebral/embolismo sistémico y de muerte que el resto de grupos. Seguridad: Respecto al riesgo hemorrágico, los pacientes tratados con la dosis estándar de apixaban tuvieron más seguridad que los anticoagulados con AVK, pero comparados con los no anticoagulados, la dosis estándar de apixaban mostró una clara mayor incidencia de infarto hemorrágico y de hemorragia mortal [apixaban (4,9 eventos/100 pacientes-año) versus no anticoagulación (1,6 eventos/100 pacientes-año)]. Sin embargo, los pacientes que recibieron la dosis reducida de apixaban (2,5 mg dos veces al día) no incrementaron el riesgo de hemorragia respecto a los pacientes que no recibieron anticoagulación. Un último estudio encontró estos mismos resultados respecto a apixaban frente a los AVK [111].

Ya tenemos resultados de dos ensayos clínicos randomizados realizados con Apixaban en pacientes en HD con FA. EL primer ensayo (RENAL-AF, NCT02942407) [112] comparó apixaban frente a warfarina. Por desgracia, 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 apixaban (n = 82, de los cuales 29% recibieron dosis reducida de 2.5 mg /12h) 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 apixaban (2.5 mg/12h) podrían haber resultado en menor sangrado que la Warfarina. Por otro lado, los eventos hemorrágicos relevantes fueron ≈10 veces más frecuentes que el ACV o la embolia sistémica.

El segundo ensayo del cual tenemos resultados, es un estudio alemán, AXADIA–AFNET 8 (NCT02933697) [113] que comparó apixaban 2.5 mg cada 12 horas frente al AVK phenprocoumon. Reclutó pacientes desde junio de 2017 hasta mayo de 2022. El perfil de seguridad se definió por un primer evento hemorrágico grave, y/o por una hemorragia no grave clínicamente relevante o por muerte de cualquier causa, y la eficacia se analizó por la presencia de un evento ACV isquémico, muerte por todas las causas, infarto de miocardio y trombosis venosa o embolia pulmonar. Se reclutaron 97 pacientes, 48 a apixaban y 49 a AVK. El tiempo de seguimiento fue de 429 días (37-1370) versus 506 días (101-1379) respectivamente. La conclusión final fue que no se observaron diferencias en los resultados de seguridad o eficacia y con ambas pautas de anticoagulación oral, se observó un alto riesgo de eventos cardiovasculares.

Por tanto, las conclusiones de ambos estudios aleatorizados son:

1) Igual eficacia y seguridad para AVK y Apixaban.

2) Más eventos hemorrágicos que isquémicos (con cualquiera de los dos fármacos).

Hay otro estudio randomizado (SAFE-D (NCT03987711)) del cual no tenemos resultados aún. Compara AVK con Apixaban 5 mg dos veces al día (ó 2.5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados) y con la no-anticoagulación AVK en población en diálisis; estaba previsto terminar el 31 diciembre 2022.

En conclusión, en pacientes en HD con FA no valvular, los ensayos randomizados que comparan ACOD frente a AVK han encontrado que:

1. Rivaroxabán 10 mg/día vs AVK parece reducir los eventos cardiovasculares con un mejor perfil de seguridad.

2. Apixaban versus Warfarina parecen similares en eficacia y seguridad, y con ambos, hay más eventos hemorrágicos que isquémicos.

ACOD, dosis y régimen de administración en HD

Los estudios farmacocinéticos iniciales mostraron que, en pacientes con HD sin función renal residual, la dosis apropiada de rivaroxabán es de 10 mg diarios [114] y para el apixaban, la dosis más defendida es la de 2,5 mg dos veces al día [100][114] puesto que la dosis de 5 mg dos veces al día se ha asociado con niveles supraterapéuticos [115]. Elegir entre rivaroxaban y apixaban podría estar condicionado también por el régimen de administración, ya que frente a la ventaja de una posible mayor adherencia al rivaroxabán por precisar una única toma al día, la administración de apixaban dos veces al día podría suponer un efecto anticoagulante más estable en el transcurso de 24 horas [116]. El momento de la administración del fármaco con respecto a la sesión de HD también influye en su farmacocinética y por tanto, en su eficacia y riesgo [117]. En concreto, 5 mg de apixaban administrados 30 min pre-HD resultarían en igual absorción que una única dosis de 2.5 mg post HD. Es importante señalar que, en los pacientes en diálisis, los ACOD, aún tras el ajuste de la dosis, la presencia de una leve hemorragia asociada a su uso pueden incrementar 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 existen antídotos para algunos ACOD [118] [120], su empleo está aún muy restringido y no validado en esta población.

Recomendaciones de las Agencias Reguladoras

Las pautas KDIGO de 2018 sugieren una dosis reducida de apixaban (2,5 mg dos veces al día) en la población en HD [121].

La FDA (Food and Drug Administration), basándose en datos farmacocinéticos [122] ha aprobado el uso de apixaban 5 mg dos veces al día en pacientes con ERC avanzada, a menos que se indique una reducción de la dosis a 2,5 mg dos 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.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) aún no ha aprobado el uso de ningún ACOD cuando el FGe es <15 ml/min.

Las guías de la American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) establecen como «razonable» el uso de apixaban en los pacientes en HD, si bien estaría justificado el hacer estudios específicos para esta población [123]..

Mensaje Final

Todos estos estudios y especialmente el resultado de los ensayos clínicos randomizados, añaden gran incertidumbre [124] sobre el beneficio neto de la anticoagulación para la prevención del ACV en pacientes en diálisis con FA no valvular y ponen de ponen de manifiesto que:

1. Hay que replantear las indicaciones de anticoagulación en la FA no valvular en HD.

2. Tal vez, dosis bajas de rivaroxabán podrían considerarse como una alternativa a los AVK de forma muy cuidadosa y consensuada con el paciente.

3. Son necesarios futuros estudios aleatorios que evalúen los riesgos versus beneficios de la anticoagulación oral en pacientes con ERC en HD y FA.

Cierre percutáneo de la orejuela izquierda

En pacientes en ERC con FA ya se está utilizando la técnica mediante la cual, con dispositivos percutáneos, se bloquea el apéndice auricular izquierdo (AAI), que es el lugar de formación del trombo [125][126].

Pacientes con ERC: En un metaanálisis dirigido a examinar la eficacia de este dispositivo en pacientes con ERC 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 y ser usada como alternativa a la anticoagulación farmacológica [127].

En diálisis, en un estudio italiano llevado a cabo en 11 centros [128], examinaron 92 pacientes con FA que se sometieron a oclusión del 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 cardiovasculares 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 del 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.

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). Habremos de esperar a sus conclusiones para ver si cierre de la orejuela pudiera ser una opción segura para la protección tromboembólica en estos pacientes.

Conclusiones

La FA aparece como una complicación altamente prevalente en la población en HD, pero sus consecuencias no están claramente definidas. No hay estudios específicos diseñados para esta población y los estudios observacionales arrojan datos contradictorios.

Los escores empleados para graduar el riesgo/beneficio de la anticoagulación en la población en HD con FA no han sido completamente validados y por lo tanto, no hay evidencia suficiente para su uso rutinaria en esta población.

La ERC dificulta lograr un óptimo control del nivel de anticoagulación.

La HD incrementa el riesgo hemorrágico asociado al uso de los AVK, sin evidencia de que protejan del riesgo de enfermedad tromboembólica en esta población con FA. Además, el uso de AVK se ha asociado con calcificación vascular, aparición de fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal.

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.

Respecto al uso de los ACOD en los pacientes en HD con FA no valvular, dosis bajas de rivaroxabán o apixaban podrían considerarse como una alternativa a los AVK, siempre teniendo en cuenta que en estos pacientes está incrementado el riesgo de presentar complicaciones que precisen un procedimiento invasivo y que precisen una rápida reversión de la anticoagulación, lo que hace más complicado su manejo y por tanto, el paciente debería estar correctamente informado.

La indicación de la anticoagulación oral en la población en HD con FA probablemente debiera ser más restrictiva de lo que es en la actualidad, dado que 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.

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

Referencias bibliográficas

1. 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 May; 99(5):1162-1172. , doi: https://oi.org/10.1016/j.kint.2020.12.011.

2. 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 Nov; 132(5):604-9. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.09.002. Epub 2013 Sep 6 PMID: 24060191

3. Ng KP, Edwards NC, Lip Y H G., Townend JN, Ferro CJ. Atrial fibrillation in CKD: balancing the risks and benefits of anticoagulation Am J Kidney Dis, 2013 Sep;62 (3):615-32. Epub 2013 Jun 5. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.381

4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ De Bonis M, Hamm C, Holm CJ, Lung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Groupet al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2017; 38: 2739–2791 DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391

5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Atar D, Casadei B, Castella M, Diene HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Putte BV, Vardas P; ESC Scientific Document Group 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; 37: 2893–2962 DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210

6. Zamberg I, Assouline-Reinmann M, Carrera E, M Sood M, Sozio SM, Yves Martin P, Mavrakanas TA Epidemiology, thrombolytic management, and outcomes of acute stroke among patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 37, Issue 7, July 2022, Pages 1289–1301, https://doi.org/10.1093/ndt/gfab197

7. 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 Jan; 6(1): 56–65. Published online 2020 Nov 2. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.10.020

8. Buiten, M S, 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 May; 100(9):685-90. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305417. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24670418.

9. Bansal N, Hsu C Y & Go A S Intersection of cardiovascular disease and kidney disease: atrial fibrillation. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2014 May; 23(3):275-82. https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000444820.80249.56. PMID: 24709949.

10. 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 Feb 5; 127(5):569-74. https://doi.org/0.1161/CIRCULATION AHA.112.123992. Epub 2012 Dec 28. PMID: 23275377 PMCID: PMC3676734

11. 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 Nov 6; 8(11):e79717. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079717. eCollection 2013 PMID: 24223186 PMCID: PMC3819254

12. 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 Jan; 61(1):53-7.https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2012.07.016. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23085035

13. 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 Jun 28; 123(25):2946-53. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982. Epub 2011 Jun 6. PMID: 21646496 PMCID: PMC3139978

14. Ansari N, Manis T Feinfeld D. Symptomatic atrial arrhythmias in haemodialysis patients. Ren Fail. 2001 Jan; 23(1):71-6. https://doi.org/10.1081/jdi-100001285 PMID: 11256531

15. 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 Mar; 16(3):396-404. https://doi.org/10.1093/europace/eut346. PMID: 24569894

16. Nelson SE, Shroff G R, 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. https://doi.org/10.1161/JAHA.112.002097. PMID: 23130165 PMCID: PMC3487349

17. 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 Oct; 158(4):629-36. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.06.031. PMID: 19781424

18. Vázquez E, Sánchez-Perales C, Borrego F, Garcia-Cortés MJ, Lozano C, Guzmán M et al. Influence of atrial fibrillation on the morbido-mortality of patients on haemodialysis. Am Heart J. 2000 Dec; 140(6):886-90. https://doi.org/10.1067/mhj.2000.111111. PMID: 11099992

19. 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 Feb; 51(2):255-62. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.10.034. PMID: 18215703

20. 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 Mar; 23(3):112-8. https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2012.12.011. Epub 2013 Jan 16 PMID: 23332588 PMCID: PMC3570646

21. 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, 1098–1106 doi: 10.1038/ki.2009.477.

22. 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 Sep; 46(9):2477-81. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009095. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26230856

23. 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 Aug 15; 57 (16):2295-2300. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0021-17. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29607945 PMCID: PMC6148174

24. 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 Jan 19; 133(3):265-72. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018294. Epub 2015 Dec 17.PMID: 26680239

25. De Vriese AS, Heine G. Anticoagulation management in haemodialysis patients with atrial fibrillation: evidence and opinion Nephrol Dial Transplant (2022) 37: 2072–2079 doi: 10.1093/ndt/gfab060

26. De Vriese AS, Caluwe R, Raggi P. The atrial fibrillation conundrum in dialysis patients. Am Heart J. 2016 Apr; 174:111-9. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.01.010. Epub 2016 Jan 23. PMID: 26995377

27. 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 Jul 1; 34 (7):1223-1231. https://doi.org/10.1093/ndt/gfy387.

28. 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 Mar 24; 75(11):1299-1308. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.019. PMID: 32192656

29. Königsbrügge O, Posch F, Antlanger M, Kovarik J, Klauser-Braun R, Kletzmayr 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 Jan 4; 12(1):e0169400. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169400. eCollection 2017.PMID: 28052124 PMCID: PMC5213813

30. Dzeshka 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 Oct; 7(10):634-44. https://doi.org/10.1002/clc.22294. Epub 2014 Aug 28. PMID: 25168181PMCID: PMC6649515

31. de Jong Y, Fu EL, van Diepen M, Trevisan M, Szumme K, Dekker F, Carrero JJ, Ocak G. Validation of risk scores for ischaemic stroke in atrial fibrillation across the spectrum of kidney function. Eur Heart J. 2021;42(15):1476-1485. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB059

32. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip G Y. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) to Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation». CHEST Journal 2010; 138 (5): 1093-100. DOI: 10.1378/chest.10-0134

33. 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 Sep 8; 98(10):946-52. https://doi.org/10.1161/01.cir.98.10.946. PMID: 9737513

34. Estes NA 3rd, Halperin JL, Calkins H, Ezekowitz MD, Gitman P, Go AS et al. ACC/AHA/Physician Consortium 2008 Clinical performance measures for adults with nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on performance measures and the physician consortium for performance. J Am Coll Cardiol. 2008 Feb 26; 51(8):865-84.https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.006 PMID: 18294574

35. 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. 20:912–921, 2009 https://doi.org/10.1681/ASN.2008070802.

36. 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(5):701-709. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.11.004

37. Mandeep S. Randhawa; Rohanlal Vishwanath, Manoj P. Rai, Ling Wang, Amritpal K. Randhawa, George Abela, Gaurav Dhar. Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients With End-Stage Renal DiseaseA Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020;3(4):e202175. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.2175

38. Chan KE, J. Lazarus M, Thadhani R, and Hakim RM. Warfarin Use Associates with Increased Risk for Stroke in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation J Am Soc Nephrol.2009; 20: 2223–2233. https://doi.org/10.1681/ASN.2009030319

39. 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 Aug; 18(4):662-9. https://doi.org/10.1007/s10157-013-0885-6. Epub 2013 Oct 11 PMID: 24113782

40. Shen JI, 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 Oct; 66(4):677-88. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.019. Epub 2015 Jul 7. PMID: 26162653

41. Knoll F, Sturm G, Lamina C, Zitt E, Lins F, Freistätter Oet al. Coumarins and survival in incident dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2012 Jan; 27(1):332-7. https://doi.org/10.1093/ndt/gfr341. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21771750

42. 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 Dec 20; 177 (3):1008-11. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.140. Epub 2014 Oct 5. PMID: 25449515

43. 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 Apr; 149(4):951-9. https://doi.org/10.1378/chest.15-1719. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26378611

44. 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 Apr 1; 3(4):e202175. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2175. PMID: 32250434

45. Sánchez Soriano RM, Albero Molina MD, Chamorro Fernández CI, Juliá-Sanchís R, López Menchero R, Del Pozo Fernández C et al. Impacto pronostico a largo plazo de la anticoagulación en los pacientes en hemodiálisis con fibrilación auricular. Nefrologia (Engl Ed). 2018 Jul-Aug; 38(4):394-400. https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.11.026. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29426785

46. Winkelmayer W C, Liu J, Setoguchi S. & Choudhry N K Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Nov; 6(11):2662-8. https://doi.org/10.2215/CJN.04550511. Epub 2011 Sep 29.

47. 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 Aug 16; 367(7):625-35. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105594. PMID: 22894575

48. 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 Dec 16; 64 (23):2471-82. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.051. PMID: 25500231

49. Schlieper G, Floege J. Challenging the use of warfarin in patients on dialysis with atrial fibrillation. Nat Rev Nephrol. 2015 Aug; 11(8):450. Epub 2015 Jul 7. PMID: 26149840 https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.87.

50. Welande F, r Renlund H , Dimény E, Holmberg H and Själander A Efficacy and safety of warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and CKD G3–G5D. Clinical Kidney Journal, 2022, vol. 15, no. 6, 1169–1178. https:/doi.org/10.1093/ckj/sfac022

51. 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 May; 83(5):835-44. https://doi.org/10.1038/ki.2012.477. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23344475

52. Cozzolino M, Fusaro M, Ciceri P, Gasperoni L, Cianciolo G. The role of vitamin K in vascular calcification. Adv Chronic Kidney Dis. 2019 Nov; 26(6):437-444. https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.10.005. PMID: 31831122

53. 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 Aug; 86(2):286-93. https://doi.org/10.1038/ki.2013.530. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24429407

54. 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 Oct; 89(10):4904-9. https://doi.org/10.1210/jc.2003-031673. PMID: 15472183

55. Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ota Het al. Statins protect human aortic smooth muscle cells from inorganic phosphate-induced calcification by restoring Gas6-Axl survival pathway. Circ Res. 2006 Apr 28; 98(8):1024-31. https://doi.org/10.1161/01.RES.0000218859.90970.8d. Epub 2006 Mar 23. PMID: 16556867

56. Fusaro M, D'Alessandro C, Noale M, Tripepi G, Plebani M, Veronese N et al. Low vitamin K1 intake in haemodialysis patients. Clin Nutr. 2017 Apr; 36(2):601-607. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.04.024. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27234935

57. 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, Nov; 29(11):2113-20. https://doi.org/10.1093/ndt/gfu224.

58. Lee KH, Li SY, Liu JS, Huang CT, Chen YY, Lin YP, Hsu CC, Tarng DC. Association of warfarin with congestive heart failure and peripheral artery occlusive disease in hemodialysis patients with atrial fibrillation. J Chin Med Assoc. 2017;80 (5):277-282. doi:10.1016/J.JCMA.2016.10.012

59. 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 Jul; 26(4):155-66. https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.03.002.

60. di Lullo L, Tripepi G, Ronco C, D'Arrigo G, Barbera V, Russo D, Di Iorio BG, Uguccioni M, Paoletti E, Ravera M, Fusaro M, Bellasi A. Cardiac valve calcification and use of anticoagulants: Preliminary observation of a potentially modifiable risk factor. Int J Cardiol. 2019; 278:243-249. doi:10.1016/J.IJCARD.2018.11.119

61. Bennett WM. Should dialysis patients ever receive warfarin and for what reasons? Clin J Am Soc Nephrol. 2006 Nov; 1(6):1357-9. https://doi.org/10.2215/CJN.01700506. Epub 2006 Sep 27. PMID: 17699369

62. 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 Apr; 20(4):705-11. https://doi.org/10.1681/ASN.2007111207. Epub 2008 Dec 17. PMID: 19092127

63. Lo DS, Rabbat CG, Clase CM. Thromboembolism and anticoagulant management in hemodialysis patients: a practical guide to clinical management. Thromb Res. 2006; 118 (3):385-95. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.03.031. Epub 2005 Jul 1. PMID: 15993930[81] Brodsky S, Eikelboom J, Hebert LA. Anticoagulant-related nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2018 Dec; 29(12):2787-2793. https://doi.org/10.1681/ASN.2018070741. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30420420

64. 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 Apr; 9(2):273-9. https://doi.org/10.1093/ckj/sfv146. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26985380

65. 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 May 15; (5):CD009917. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009917.pub2. PMID: 24832594

66. 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 Jun; 11(6):1085-92. https://doi.org/10.1111/jth.12203. PMID: 23530987

67. 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 Mar; 35(3):533-6. https://doi.org/10.1016/s0272-6386(00)70209-5. PMID: 10692282

68. 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 Dec; 54(6):1121-6. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.04.024. Epub 2009 Jul 4. PMID: 19577348

69. 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(2):c142-6. https://doi.org/10.1159/000312877. Epub 2010 Apr 22. PMID: 20413993

70. Aquino Moura KB, Behrens PMP, Pirolli R, Sauer A, Melamed D, Veronese FV et al. Anticoagulant-related nephropathy: systematic review and meta-analysis. Clinical Kidney Journal. 2019; 12(3):400-407, https://doi.org/10.1093/ckj/sfy133

71. Gómez-Fernández P, Martín Santana A, Arjona Barrionuevo J. Oral anticoagulation in chronic kidney disease with atrial fibrillation. Nefrologia. 2021; 41(2):137-153. doi:10.1016/J.NEFRO.2020.08.007

72. Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J, Hymes JL, Maddux FW, Thadhani RI et al. A nationally representative study of calcific uremic arteriolopathy risk factors. J Am Soc Nephrol. 2016 Nov; 27(11):3421-3429. https://doi.org/10.1681/ASN.2015091065. Epub 2016 Apr 14. PMID: 27080977

73. Sevillano AM, Diaz M, Caravaca-Fontán F, Barrios C, Bernis C, et al. Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). IgA nephropathy in elderly patients. Clin J Am Soc Nephrol 2019; 14: 1183–1192DOI: 10.2215/CJN.13251118

74. 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 (1):37-41. doi:10.1016/J.THROMRES.2008.09.016

75. 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 Nov; 46(5):897-902.https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.07.044. PMID: 16253730

76. Elston AC, Bayliss MK, Park GR. Effect of renal failure on drug metabolism by the liver. Br J Anaesth 1993; 71: 282–290https://doi.org/10.1093/bja/71.2.282

77. 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 Feb 14; 69(6):752-753. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.031. PMID: 28183514

78. 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 Jun; 103(11):818-826. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309266. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27852694

79. Friberg L., Benson L & Lip G Y.Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. Eur Heart J. 2015 Feb 1; 36(5):297-306. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu139. Epub 2014 Apr 9. PMID: 24722803

80. 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 Oct 7; 37(38):2893-2962. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27567408

81. 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 Jun; 113(6):1370-7. https://doi.org/10.1160/TH14-10-0859. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25716771

82. 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 (6):487-494. doi:10.2450/2020.0217-20)

83. 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 Oct; 17(10):1467-507. https://doi.org/10.1093/europace/euv309. Epub 2015 Aug 31. PMID: 26324838

84. Derebail VK, Rheault MN, Kerlin BA. Role of direct oral anticoagulants in patients with kidney disease. Kidney Int. 2020 Apr; 97(4):664-675. https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.11.027. Epub 2019 Dec 24. PMID: 32107019

85. 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(3):311-320. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.02.446

86. Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, Pavenski K, Harel S, Wald Ret al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD. Journal of the American Society of Nephrology: J Am Soc Nephrol. 2014 Mar; 25 (3):431-42. https://doi.org/10.1681/ASN.2013040361. Epub 2014 Jan 2.

87. 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 Apr 28; 141(17):1384-1392. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059. Epub 2020 Mar 12.PMID: 32160801

88. Wetmore JB, Yan H, Herzog CA, Weinhandl E,. Reyes JL, and Roetke NS. CKD Progression in Medicare Beneficiaries With Nonvalvular Atrial Fibrillation Treated With Apixaban Versus Warfarin. Am J Kidney Dis. 2021 Aug; 78(2):180-189. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.12.004. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33421454

89. 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 Oct 1:6 (4):301-307. https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcz047. PMID: 31432074

90. Rattazzi M, Faggin 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 Aug; 36 (4):e12438. https://doi.org/10.1111/1755-5922.12438. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29847020

91. Schurgers LJ, Spronk HM: Differential cellular effects of old and new oral anticoagulants: Consequences to the genesis and progression of atherosclerosis. Thromb Haemost. 2014 Nov; 112(5):909-17. https://doi.org/10.1160/TH14-03-0268. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25298033

92. 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 Oct; 242(2):639-46. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.023. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25817329

93. 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 Dec; 36(4):387-392. https://doi.org/10.23876/j.krcp.2017.36.4.387. Epub 2017 Dec 31. PMID: 29285431

94. 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 May 9; 31(3):321-323. https://doi.org/10.1080/08998280.2018.1463036. eCollection 2018 Jul. PMID: 29904298

95. Escoli R, Santos P, Andrade S, Carvalho F. Dabigatran-related nephropathy in a patient with undiagnosed IgA nephropathy. Case Rep Nephrol. 2015; 2015:298261. https://doi.org/10.1155/2015/298261. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26347498

96. Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, Pavenski K, Harel S, Wald Ret al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD. Journal of the American Society of Nephrology: J Am Soc Nephrol. 2014 Mar; 25

97. 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 Sep 15; 365(11):981-92. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21870978

98. 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 Nov; 132(11):1335-1343.e6. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.06.006. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31278930.

99. Su X, Yan B, Wang L, Lv J, Cheng H, and Chen Y. Oral Anticoagulant Agents in Patients Wth Atrial Fibrillation and CKD: A Systematic Review and Pairwise Network Meta-analysis. Am J Kidney Dis. 78(5):678-689 Published online April 16, 2021. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.02.328

100. Mavrakanas 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: 1146–1154. https://doi.org/10.2215/CJN.11650919.

101. 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(4):229-36. https://doi.org/10.1159/000445328. Epub 2016 Apr 22. PMID: 27100875

102. 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 Feb; 75 (2):476-87. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04369.x. PMID: 22759198

103. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. Circulation. 2015 Mar 17; 131 (11):972-9. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113. Epub 2015 Jan 16. PMID: 25595139

104. 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 https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.04.013

105. 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 Jun 1; 32 (6):1474-1483. https://doi.org/10.1681/ASN.2020111566. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33753537

106. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna Met 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 Nov; 3 3(22):2821-30. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs274. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22933567

107. 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 Nov; 52 (11):1078-1084. https://doi.org/10.1177/1060028018781853. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29871510

108. 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 Jan 12; 7(1):2. https://doi.org/10.1186/s40169-017-0179-9. PMID: 29335786

109. 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 Mar 26; 2(2):291-298. https://doi.org/10.1002/rth2.12083. eCollection 2018 Apr. PMID: 30046731

110. 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 [published correction appears in Circulation. 2018 Oct 9;138 (15):1519-1529. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418. PMID: 29954737

111. Wetmore JB, Weinhandl ED, Yan H, Reyes JL, Herzog CA, Roetker NS. Apixaban dosing patterns versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving dialysis: a retrospective cohort study. Am J Kidney Dis. 2022; 80(5): 569-579. doi:10.1053/j.ajkd.2022.03.007.

112. Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, Gallup D, Dignacco P, Mussina K, Bansal N, Gadegbeku CA, Garcia DA, Garonzik S, Lopes RD, Mahaffey KW, Matsuda K, Middleton JP, Rymer JA, Sands GH, Thadhani R, Thomas KL, Washam JB, Winkelmayer WC, Granger CB, on behalf of the RENAL-AF Investigators Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled TrialCirculation. 2022; 146:1735–1745. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054990

113. Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, Breithardt G, Echterhoff H, Gerß J, Haeusler KG, Hewing B, Hoyer J, Juergensmeyer S, Klingenheben T, Knapp G, Rump JC, Schmidt-Guertler H, Wanner C, Kirchhof P, Goerlich D, A Randomized Controlled Trial ComparingApixaban With the Vitamin K AntagonistPhenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study Circulation. 2023; 147:296–309. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062779

114. De Vriese AS, Caluwé R, Bailleul E, De Bacquer D, Borrey D, Van Vlem Bet al. Dose finding of rivaroxaban in hemodialysis patients Am J Kidney Dis. 2015 Jul;66(1):91-8. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.01.022. Epub 2015 Mar 21. PMID: 25804678

115. Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2017 Jul; 28(7):2241-2248. https://doi.org/10.1681/ASN.2016090980. Epub 2017 Mar 16.PMID: 28302754

116. 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 Jun 9; 9(6):e99276. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099276. eCollection 2014. PMID: 24911432

117. 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: 884–889 https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa351

118. Pollack Jr CV, 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 Aug 3; 377 (5):431-441. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278

119. 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 Apr 4; 380(14):1326-1335. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814051.

120. JNovak 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, Issue 1: 137-141. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.03.025

121. 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 Nov; 72 (5):717-727. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.02.360. Epub 2018 May 2. PMID: 29728318

122. US Food and Drug Administration. ELIQUIS (apixaban) label. 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202155s000lbl.pdf

123. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jret 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 Jul 9; 74(1):104-132. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30703431

124. See LC, Lee HF, Chao TF, Li PR, Liu JR, Wu LS, Chang SH Yeh YH, Kuo CT, Chan YH, Y H Lip G. 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(5):975-986. doi:10.1007/S10557-020-07108-4

125. 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 Jun 30; 75(25):3122-3135. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.067. PMID: 32586585

126. 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 Mar 15; 207: 335-40. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.01.003. Epub 2016 Jan 9. PMID: 26820363

127. 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 Sep 30; 21 (3):443-451. https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.62. PMID: 33070548

128. 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 Feb; 34(1):63-73. https://doi.org/10.1007/s40620-020-00774-5. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32535831.

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/anticoagulantes-orales-en-la-enfermedad-renal-cronica/