

## Original

# Impacto pronóstico a largo plazo de la anticoagulación en pacientes en hemodiálisis con fibrilación auricular

Ruth María Sánchez Soriano<sup>a,\*</sup>, María Dolores Albero Molina<sup>b</sup>,  
Carlos Israel Chamorro Fernández<sup>a</sup>, Rocío Juliá-Sanchís<sup>c</sup>, Ramón López Menchero<sup>b</sup>,  
Carlos del Pozo Fernández<sup>b</sup>, Guillermo Grau Jornet<sup>a</sup> y Julio Núñez Villota<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cardiología, Hospital Virgen de Los Lirios, Alcoy, Alicante, España

<sup>b</sup> Unidad de Nefrología, Hospital Virgen de Los Lirios, Alcoy, Alicante, España

<sup>c</sup> Universidad de Alicante, Facultad Ciencias de La Salud (Enfermería), Alicante, España

<sup>d</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Universitat de València. CIBER Cardiovascular, Valencia, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 18 de marzo de 2017

Aceptado el 28 de noviembre de 2017

On-line el 6 de febrero de 2018

## Palabras clave:

Anticoagulación

Hemodiálisis

Fibrilación auricular

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La evidencia de la eficacia y seguridad de la anticoagulación oral con dicumarínicos en pacientes en hemodiálisis con fibrilación auricular (FA) es controvertida. El objetivo de nuestro estudio es evaluar las implicaciones a nivel pronóstico a largo plazo de la anticoagulación con dicumarínicos en una cohorte de pacientes con FA no valvular en programa de hemodiálisis debido a insuficiencia renal terminal.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo con inclusión consecutiva de 74 pacientes en hemodiálisis con FA. El periodo de inclusión fue de enero de 2005 a octubre de 2016. Las variables principales fueron mortalidad por todas las causas, reingresos no programados y sangrados.

**Resultados:** La edad media fue de  $75 \pm 10$  años; el 66,2% fueron hombres y 43 pacientes (58,1%) recibieron acenocumarol. Durante una mediana de seguimiento de 2,40 años (IQR = 0,88-4,15), el acenocumarol no demostró beneficio en supervivencia [HR = 0,76, IC 95% (0,35-1,66),  $p = 0,494$ ]. Sin embargo, los pacientes anticoagulados presentaron más riesgo de hospitalizaciones cardiovasculares recurrentes [IRR = 3,94, IC 95% (1,06-14,69),  $p = 0,041$ ]. Hubo una tendencia a un aumento de hospitalizaciones repetidas de causa isquémica en los pacientes anticoagulados [IRR = 5,80, IC 95% (0,86-39,0),  $p = 0,071$ ]. Se observó una tendencia estadística hacia un mayor riesgo de sangrados totales recurrentes en los anticoagulados [IRR = 4,43, IC 95% (0,94-20,81),  $p = 0,059$ ].

**Conclusiones:** En el presente estudio, la anticoagulación oral con acenocumarol en pacientes en hemodiálisis con FA no supuso un aumento de la supervivencia, y sin embargo, se asoció con un mayor riesgo de hospitalizaciones de causa cardiovascular y una tendencia a mayor riesgo de sangrados totales.

© 2018 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: [rusansor@yahoo.es](mailto:rusansor@yahoo.es) (R.M. Sánchez Soriano).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.11.026>

0211-6995/© 2018 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/>).

## Long-term prognostic impact of anticoagulation on patients with atrial fibrillation undergoing hemodialysis

### ABSTRACT

#### Keywords:

Anticoagulation  
Hemodialysis  
Atrial fibrillation

**Introduction and objectives:** Evidence for the efficacy and safety of oral anticoagulation with dicumarines in patients with atrial fibrillation (AF) on hemodialysis is controversial. The aim of our study is to evaluate the long-term prognostic implications of anticoagulation with dicumarines in a cohort of patients with non-valvular AF on a hemodialysis program due to end-stage renal disease.

**Methods:** Retrospective, observational study with consecutive inclusion of 74 patients with AF on hemodialysis. The inclusion period was from January 2005 to October 2016. The primary variables were all-cause mortality, non-scheduled readmissions and bleeding during follow-up.

**Results:** Mean age was  $75 \pm 10$  years; 66.2% were men and 43 patients (58.1%) received acenocoumarol. During a median follow-up of 2.40 years (IQR = 0.88-4.15), acenocoumarol showed no survival benefit [HR = 0.76, 95% CI (0.35-1.66),  $p=0.494$ ]. However, anticoagulated patients were at increased risk of recurrent cardiovascular hospitalizations [IRR = 3.94, 95% CI (1.06-14.69),  $p=0.041$ ]. There was a trend towards an increase in repeated hospitalizations of ischemic cause in anticoagulated patients [IRR = 5.80, 95% CI (0.86-39.0),  $p=0.071$ ]. There was a statistical trend towards a higher risk of recurrent total bleeding in patients treated with acenocoumarol [IRR = 4.43, 95% CI (0.94-20.81),  $p=0.059$ ].

**Conclusions:** In this study, oral anticoagulation with acenocoumarol in patients with AF on hemodialysis did not increase survival. However, it was associated with an increased risk of hospitalizations of cardiovascular causes and a tendency to an increased risk of total bleeding.

© 2018 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/>).

## Introducción

Los pacientes en hemodiálisis presentan mayor prevalencia de fibrilación auricular (FA) que la población general<sup>1</sup>. El score CHA2DS2-VASc ha sido ampliamente validado para decidir la necesidad de anticoagulación en FA no valvular en la población general para prevenir eventos tromboembólicos<sup>2</sup>. Debido a la prevalencia de insuficiencia cardíaca, hipertensión y diabetes mellitus, la mayoría de los pacientes en hemodiálisis con FA requerirían anticoagulación oral aplicando la escala CHA2DS2-VASc. La evidencia de la eficacia y seguridad de la anticoagulación oral con dicumarínicos en pacientes en hemodiálisis con FA es controvertida<sup>3-5</sup>.

En este trabajo pretendemos evaluar las implicaciones a nivel pronóstico a largo plazo de la anticoagulación con fármacos antivitaminas K en una cohorte de pacientes con FA no valvular en programa de hemodiálisis debido a insuficiencia renal terminal.

## Métodos

### Tipo y población de estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, en el que se han incluido de forma consecutiva a todos los pacientes en programa de hemodiálisis con FA en nuestro centro. Los pacientes con prótesis mecánicas y estenosis mitral significativa fueron excluidos.

El periodo de inclusión fue el comprendido entre enero de 2005 y octubre de 2016. Se incluyeron un total de 74 pacientes en hemodiálisis con FA. La decisión de administrar anticoagulación oral en esta población se basó en el criterio médico del nefrólogo y/o cardiólogo responsable de cada paciente. El fármaco anticoagulante administrado fue acenocoumarol en todos los casos.

### Fuentes de información

La información clínica se obtuvo mediante revisión de las bases de datos de las historias clínicas electrónicas de las unidades de Nefrología y Cardiología de nuestro hospital; ambas son bases donde se encuentran registrados todos los datos derivados de la asistencia ambulatoria y hospitalaria de nuestros pacientes. Se extrajo información adicional del programa de Alta Hospitalaria, proporcionado por la Conselleria de Sanitat y donde fundamentalmente consultamos datos de episodios asistenciales en Urgencias y hospitalizaciones en otras unidades. Se registraron los *international normalized ratios* (INR) y los tiempos en rango terapéutico (TRT) de los pacientes anticoagulados durante el periodo de seguimiento, analizando la base de datos electrónica del Servicio de Hematología.

### Objetivos y definiciones

Los objetivos primarios fueron: mortalidad por todas las causas, reingresos no programados (por todas las causas y por causas específicas) y sangrados durante el seguimiento.

Definimos hospitalizaciones de causa cardiovascular como aquellas debidas a síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, ictus, sangrado e isquemia periférica. Se consideraron hospitalizaciones por causa isquémica las secundarias a isquemia cardíaca, cerebral o periférica. Se definió ictus isquémico como un déficit neurológico de inicio reciente que persistiera 24 h y fuera confirmado por técnicas de imagen como tomografía computarizada o resonancia magnética. Se consideraron hemorragias mayores a las hemorragias fatales (con desenlace mortal) y a las que precisaron trasfusión y/u hospitalización. El seguimiento fue censurado en caso de muerte o interrupción de tratamiento anticoagulante durante la evolución (n = 8).

### Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar o mediana [rango intercuartílico (IQR)]. Las variables discretas se muestran como porcentajes. Para minimizar los potenciales sesgos de confusión creamos un índice de propensión (PS). Aquellas variables asociadas con la probabilidad de recibir anticoagulación con acenocumarol ( $p < 0,25$  en análisis univariante) fueron incluidas en un modelo de regresión logística, creándose un modelo simplificado final mediante un algoritmo de selección de covariables «hacia atrás». El modelo final incluyó un conjunto de 12 covariables: sexo, FA/flutter paroxístico (sí/no), cardiopatía isquémica (sí/no), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (sí/no), arteriopatía periférica (sí/no), ictus previo (sí/no), enfermedad valvular (sí/no), función ventricular izquierda (%), tratamiento con antiagregantes, tratamiento con digoxina, tratamiento con antiarrítmicos, tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina. El área bajo la característica operativa del receptor (ROC) mostró una excelente capacidad discriminativa (0,936) para predecir la probabilidad de recibir anticoagulación. Los scores CHA2DS2-VASc y HASBLED no se asociaron de forma independiente con la probabilidad de recibir acenocumarol.

Para explorar el efecto pronóstico de acenocumarol en nuestra población de estudio, realizamos un modelo multivariante de regresión de Cox y una regresión binomial negativa (NBreg) incluyendo como covariables los cuartiles del PS y el score CHA2DS2-VASc para muerte y hospitalizaciones recurrentes, respectivamente.

Para los eventos hemorrágicos recurrentes se utilizó una regresión binomial negativa y las estimaciones de riesgo se ajustaron por cuartiles del PS y HASBLED score. Las estimaciones de riesgo se muestran como *hazard ratios* (HR) para muerte e *incidence rate ratios* (IRR) para eventos recurrentes. Todos los análisis fueron realizados con Stata 14.1.

## Resultados

La edad media fue de  $75 \pm 10$  años; el 66,2% fueron hombres y 43 pacientes (58,1%) recibieron acenocumarol. La mediana (IQR) estimada de tasa de filtración glomerular, CHA2DS2-VASc y HASBLED fue de 7,3 (5,4-10,2) ml/min/1,73m<sup>2</sup>, 4 (3-5),

**Tabla 1 – Características basales de los pacientes con fibrilación auricular y flutter auricular no valvulares incluidos en programa de hemodiálisis anticoagulados frente a los no anticoagulados**

	ACO (n = 43)	No ACO (n = 31)	p
Sexo	13 (30)♀	12 (38,7)♀	0,44
Edad	74,7 (8)	75,5 (12,7)	0,76
HTA	36 (83,7)	27 (87,1)	0,75
Diabetes	18 (42)	13 (42)	0,99
Cardiopatía isquémica	9 (21)	7 (22,6)	0,37
Vasculopatía periférica	7 (15,6)	2 (5,9)	0,28
Ictus previo	9 (21)	4 (12,9)	0,37
Sangrados mayores previos	5 (11,6)	2 (6,5)	0,69
Insuficiencia cardíaca	10 (23,3)	5 (16,1)	0,45
FEVI $\leq$ 40%	7 (16,3)	5 (17,2)	1
CHA2DS2-VASc	4,02 (1,42)	3,48 (1,09)	0,63
HASBLED	3,35 (0,92)	3,48 (1,06)	0,56
Paroxística	14 (32)	24 (77)	0,001
Persistente	8 (18,6)	5 (16)	0,86
Permanente	21 (48)	2 (6)	0,001
Antiagregantes	3 (7,3)	17 (54,83)	0,001
IECA o ARA II	13 (25)	13 (33,3)	0,69
Digoxina	12 (23)	2 (5)	0,02
Betabloqueantes	23 (44)	14 (36)	0,42
Estatinas	17 (32,7)	9 (23,1)	0,31
AI (mm)	44,7 (6,63)	40,64 (6,64)	0,017
HVI (mm)	10 (24,4)	1 (3)	0,01
Tiempo de seguimiento	1015 (854)	1159 (1065)	0,52

Las variables continuas se expresan en media  $\pm$  desviación estándar. Las variables discretas se expresan en número (%). ACO: anticoagulación oral; AI: aurícula izquierda; ARA II: antagonistas del receptor de angiotensina II; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

3 (3-4), respectivamente. La [tabla 1](#) muestra las características basales de la muestra.

En los pacientes anticoagulados la FA se presentó como permanente en mayor medida (48% vs. 6%,  $p \leq 0,001$ ), presentaban aurículas izquierdas más dilatadas ( $44,7 \pm 6,6$  mm vs.  $40,7 \pm 6,6$  mm,  $p = 0,017$ ) y mayor proporción de hipertrofia ventricular izquierda significativa ( $\geq 14$  mm) (24% vs. 2,9%,  $p = 0,01$ ). Con respecto al tratamiento, el grupo de pacientes no anticoagulados llevaba tratamiento antiagregante en mayor proporción que el grupo de pacientes anticoagulados (54,8% vs. 7,3%,  $p = 0,000$ ). Por el contrario, el tratamiento con digoxina fue más frecuente entre los pacientes anticoagulados (23% vs. 3%,  $p = 0,02$ ). No se observaron otras diferencias respecto al resto de características basales. Los pacientes anticoagulados presentaron una mediana de TRT del 33,3% (IQR = 15-48).

### Anticoagulación y eventos clínicos adversos

Durante una mediana de seguimiento de 2,40 años (IQR = 0,88-4,15), 51 pacientes fallecieron (68,9%), se registraron 125 hospitalizaciones por todas las causas en 53 pacientes (71,6%), 65 hospitalizaciones de causa cardiovascular en 32 pacientes (43,2%), 16 hospitalizaciones por ictus o sangrado en 14 pacientes (18,9%) y 26 hospitalizaciones de causa isquémica en 18 pacientes (24,3%). Hubo 9 ictus —2 hemorrágicos

y 7 isquémicos—, todos fueron en el grupo de pacientes anticoagulados excepto uno isquémico en un paciente sin anticoagulación; tan solo uno de ellos tuvo desenlace mortal (un ictus hemorrágico en un paciente anticoagulado) (tabla 2).

Respecto a los episodios de sangrado, hubo 34 hemorragias en 24 pacientes (32,4%) y 16 sangrados mayores en 13 pacientes (17,6%). Los pacientes anticoagulados presentaron 24 sangrados, de los cuales 13 fueron graves y 6 fatales. El grupo de pacientes sin anticoagulación tuvo 10 hemorragias, de las cuales 3 fueron graves y ninguna fatal (tabla 3).

### Anticoagulación y mortalidad

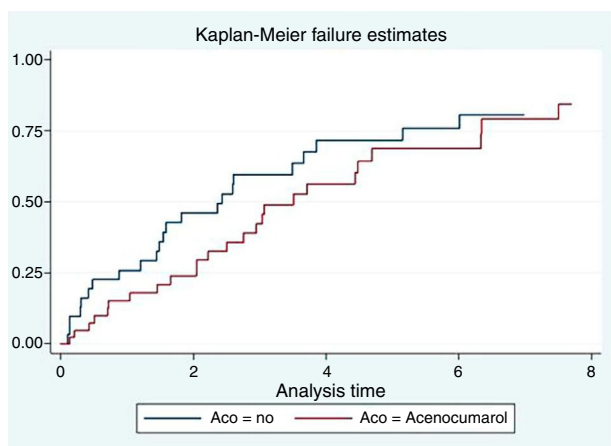
En el análisis univariante la anticoagulación con acenocumamol no se asoció con menor mortalidad (2,78 vs. 2,01 por 10 personas-año;  $p=0,304$ ), como se representa en la curva de Kaplan-Meier (fig. 1). En el análisis multivariado ajustando por PS y CHA2DS2-VASc, la anticoagulación tuvo un efecto neutro sobre la supervivencia [HR = 0,76, IC 95% (0,35-1,66),  $p=0,494$ ].

**Tabla 2 – Eventos isquémicos en pacientes con tratamiento anticoagulante (ACO) y sin tratamiento anticoagulante (no ACO)**

Ictus	ACO (n=43)	No ACO (n=31)
Isquémicos	6	1
Hemorrágicos	2	0
Fatales	1	0

**Tabla 3 – Eventos hemorrágicos en pacientes con tratamiento anticoagulante (ACO) y sin tratamiento anticoagulante (no ACO)**

Hemorragias	ACO (n=43)	No ACO (n=31)
Totales	24	10
Graves	13	3
Fatales	6	0



**Figura 1 – Curvas de supervivencia de pacientes en hemodiálisis con fibrilación auricular en función del tratamiento anticoagulante. ACO: anticoagulación oral.**

### Anticoagulación y hospitalizaciones recurrentes

En el análisis univariado, la anticoagulación se asoció con mayor tasa de hospitalizaciones recurrentes por todas las causas (6,75 vs. 4,39 por 10 personas-año;  $p=0,022$ ), por causa cardiovascular (4,10 vs. 1,50 por 10 personas-año;  $p<0,001$ ) y hospitalizaciones de causa isquémica (1,77 vs. 0,43 por 10 personas-año;  $p=0,003$ ), como se muestra en la figura 2.

En el análisis multivariante, y después de ajustar por PS y CHA2DS2-VASc score, las diferencias encontradas para hospitalización por todas las causas no alcanzaron la significación estadística [IRR = 2,13, IC 95% (0,78-5,86),  $p=0,141$ ]. Sin embargo, para hospitalizaciones cardiovasculares recurrentes, el exceso de riesgo atribuible a la terapia anticoagulante permaneció siendo significativo después del ajuste multivariante [IRR = 3,94, IC 95% (1,06-14,69),  $p=0,041$ ]. Finalmente, también se observó una tendencia a un mayor riesgo de hospitalizaciones repetidas de causa isquémica en los pacientes anticoagulados [IRR = 5,80, IC 95% (0,86-39,0),  $p=0,071$ ].

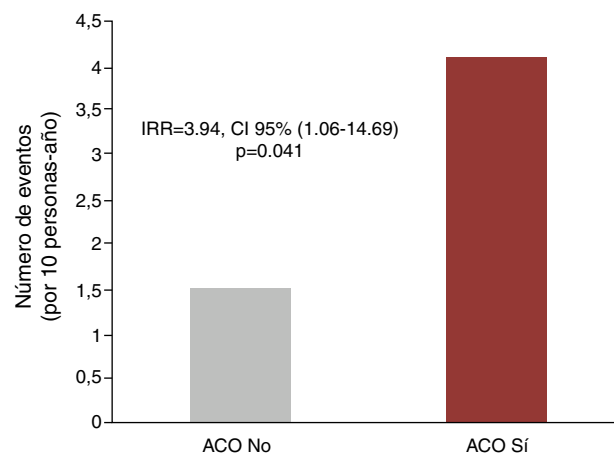
### Anticoagulación y sangrados recurrentes

Se encontró una tendencia a mayor frecuencia de hemorragias totales y hemorragias mayores en pacientes anticoagulados [1,93 vs. 1,11 ( $p=0,113$ ) y 1,05 vs. 0,32 ( $p=0,051$ )]. Tras el ajuste multivariante, se observó una tendencia estadística hacia un mayor riesgo de sangrados totales recurrentes en los anticoagulados [IRR = 4,43, IC 95% (0,94-20,81),  $p=0,059$ ]. En cuanto a sangrados mayores, aunque las diferencias fueron ostensibles, estas no llegaron a ser estadísticamente significativas [IRR = 13,38, IC 95% (0,47-382,68),  $p=0,129$ ].

### Tiempo en rango terapéutico (TRT) y eventos hemorrágicos en pacientes anticoagulados

Nuestros pacientes anticoagulados presentaron una mediana de TRT del 33,3% (IQR = 15-48).

Los pacientes anticoagulados que presentaron sangrados mayores tuvieron mayor porcentaje de controles de INR por



**Figura 2 – Incidencia de hospitalizaciones recurrentes de causa cardiovascular en pacientes con fibrilación auricular no valvular en hemodiálisis. ACO: anticoagulación oral.**

encima del rango terapéutico que los pacientes anticoagulados sin hemorragias mayores, con una mediana del 19% (IQR = 2-26%) frente al 10% (IQR = 0-26%),  $p < 0,01$ .

## Discusión

El beneficio de la anticoagulación oral en pacientes con FA ha sido demostrado en estudios aleatorizados<sup>2</sup>, donde la insuficiencia renal terminal ha sido sistemáticamente un criterio de exclusión. No existe evidencia que permita extrapolar este beneficio a los pacientes en hemodiálisis<sup>6-8</sup>. Por otro lado, como es bien sabido, el riesgo de complicaciones isquémicas y hemorrágicas de estos pacientes es superior al de la población general<sup>2,4,6,9</sup>.

En nuestro estudio, que evaluó un grupo de pacientes con FA e insuficiencia renal terminal ampliamente representativos de la práctica clínica diaria, observamos que la anticoagulación oral no demostró beneficio en términos de supervivencia. Nuestros resultados concuerdan con un metaanálisis que incluyó 37.349 pacientes de estas características, donde no se observó beneficio en cuanto a mortalidad entre los pacientes anticoagulados<sup>4,10-15</sup>.

En cuanto a hospitalizaciones recurrentes, el presente estudio mostró un aumento de hospitalizaciones recurrentes de causa cardiovascular, con una tendencia a mayor riesgo de hospitalizaciones de causa isquémica. Estos hallazgos son de especial relevancia dado que en los estudios previos realizados sobre anticoagulación en pacientes con FA y en programa de hemodiálisis no se llevaron a cabo análisis de hospitalizaciones recurrentes.

Con respecto al riesgo hemorrágico, en el presente estudio encontramos un importante incremento del riesgo de sangrados recurrentes, el cual, sin embargo, no llegó a ser estadísticamente significativo probablemente por el reducido tamaño de la muestra. En concordancia con estos resultados, 4 metaanálisis recientes de estudios observacionales sugieren que warfarina no debería utilizarse de rutina en pacientes en hemodiálisis con FA dado que no supone beneficio en mortalidad ni previene ictus de forma significativa pero sí aumenta el riesgo hemorrágico de estos pacientes<sup>5,16-18</sup>.

La población de nuestro estudio presentó un alto riesgo tromboembólico determinado por la escala CHA2DS2-VASc, con una mediana de 4 (IQR = 3-5), por lo que siguiendo las recomendaciones vigentes la mayoría tendrían indicación de anticoagulación oral. A día de hoy, no hay evidencia suficiente para anticoagular a estos pacientes en función de esta escala de riesgo. Por otra parte, se ha de tener en cuenta que la insuficiencia renal ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de ictus<sup>19,20</sup>. El mecanismo de ictus en pacientes en hemodiálisis con FA no está claramente establecido. Probablemente estos pacientes presenten más riesgo de ictus aterotrombótico que embólico<sup>5</sup>. Por otro lado, hay evidencia de que la warfarina puede asociarse con un aumento de riesgo de calcifilaxia<sup>21,22</sup> y calcificación vascular acelerada en pacientes en hemodiálisis<sup>23,24</sup>.

En cuanto al tratamiento antiagregante, aunque no ha demostrado ser eficaz para la reducción de ictus de origen cardioembólico y embolismos sistémicos<sup>25</sup>, sí es cierto que resulta eficaz para prevenir los eventos aterotrombóticos, por

lo que podría haber actuado como un factor protector en la reducción de eventos isquémicos de este origen en la población de pacientes no anticoagulados, puesto que llevaban tratamiento antiagregante en mayor medida (54,8% vs. 7,3%,  $p = 0,000$ ).

Los pacientes anticoagulados en hemodiálisis presentan con frecuencia INR lábil (TRT por debajo del 60%), como se reporta en los escasos estudios en los que se analiza este parámetro<sup>4,13,26</sup>. En esta línea, el reciente estudio de Szummer et al.<sup>27</sup> demuestra que el TRT es menor en los pacientes con enfermedad renal crónica, y un TRT bajo es de mal pronóstico independientemente de la función renal. De hecho, nuestros pacientes presentaron una mediana de TRT del 33,3% (IQR = 15-48). Este hecho podría, de algún modo, estar en relación con los pobres resultados clínicos atribuibles a la anticoagulación con antivitamina K en estos pacientes. En el trabajo de Limdi et al.<sup>28</sup>, los autores demuestran que la disfunción renal avanzada se asocia con aumento de frecuencia de rangos supratrapéuticos de INR y mayor riesgo de sangrado; de hecho, en nuestro estudio, los pacientes anticoagulados que presentaron sangrados mayores tuvieron mayor porcentaje de controles de INR por encima del rango terapéutico que los pacientes anticoagulados sin hemorragias mayores, con una mediana del 19% (IQR = 2-26%) frente al 10% (IQR = 0-26%),  $p < 0,01$ .

Desafortunadamente, no nos es posible hacer un análisis de aquellos que tuvieron un TRT mayor o igual al 60% frente al resto puesto que tan solo hay 2 pacientes que presentan un control óptimo, por lo que no es un número suficiente para establecer una comparación.

A pesar de las limitaciones inherentes al limitado tamaño de la muestra, y dado que en un abordaje metodológico tradicional de tiempo hasta el primer evento las recomendaciones sugieren al menos disponer de un mínimo de 10 eventos por cada covariable incluida en el modelo multivariante<sup>29</sup>, de manera alternativa decidimos emplear un ajuste mediante un PS, con lo que se pretende construir un modelo que tenga un excelente poder discriminativo, generalmente por encima de 0,85. En nuestro caso, la capacidad discriminativa del modelo fue  $> 0,90$ , lo que indica un excelente poder discriminativo. El ajuste aquí realizado utilizando un PS (para así intentar minimizar los sesgos de confusión residual propios de los estudios observacionales) se ajusta a lo aceptado tradicionalmente en metodología.

Por otro lado, en un intento por aumentar la potencia del estudio y de describir mejor la historia natural de la enfermedad, decidimos explorar la relación entre la anticoagulación y los eventos repetidos (todos los eventos) durante todo el seguimiento. Con este abordaje, que en los últimos años ha empezado a ser promovido por importantes grupos de investigación<sup>30-32</sup>, registramos, por ejemplo, 125 hospitalizaciones por todas las causas y 65 hospitalizaciones de causa cardiovascular, lo que sin duda aumenta la potencia del estudio y nos ofrece estimaciones de riesgo más sólidas.

## Limitaciones

Las limitaciones de nuestro estudio son las inherentes a las de un trabajo observacional retrospectivo en un único centro; sin

embargo, la población aquí evaluada constituye un reflejo de la práctica clínica habitual que incluye todos los pacientes con FA en hemodiálisis durante un periodo muy amplio, desde enero de 2005 hasta octubre de 2016, y con un tiempo de seguimiento prolongado [mediana de seguimiento de 2,40 años (IQR=0,88-4,15)].

Además, este es un estudio pequeño con potencia limitada para detectar diferencias significativas, sobre todo en aquellos eventos con un número reducido de episodios adversos. Para minimizar los sesgos de confusión empleamos un ajuste mediante un PS. Para aumentar la potencia del estudio realizamos un análisis incluyendo todos los eventos repetidos a lo largo del seguimiento.

En el presente estudio no ha sido posible realizar un análisis de eventos en los pacientes con TRT óptimo puesto que tan solo 2 de los pacientes anticoagulados cumplían dicha condición, lo cual pone de manifiesto la dificultad para el control de la anticoagulación con dicumarínicos en estos pacientes.

## Conclusiones

En el presente estudio, la anticoagulación oral con acenocumarol en pacientes en hemodiálisis con FA no supuso un aumento de la supervivencia, y sin embargo, se asoció con un mayor riesgo de hospitalizaciones de causa cardiovascular y una tendencia a mayor riesgo de sangrados totales. Son necesarios nuevos estudios, preferentemente prospectivos y en escenarios más controlados, que desvelen la utilidad de la anticoagulación en estos pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67.
- Wiesholzer M, Harm F, Tomasec G, Barbieri G, Putz D, Balcke P. Incidence of stroke among chronic hemodialysis patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Nephrol.* 2001;21:35-9.
- 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.
- Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Dandecha P, Noppakun K, Phrommintikul A. Efficacy and safety of warfarin in dialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2016;3:e000441.
- Shen JI, Turakhia MP, Winkelmayr WC. Anticoagulation for atrial fibrillation in patients on dialysis: Are the benefits worth the risks? *Current Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21:600-6.
- Nimmo C, Wright M, Goldsmith D. Management of atrial fibrillation in chronic kidney disease: Double trouble. *Am Heart J.* 2013;166:230-9.
- Clase CM, Holden RM, Sood MM, Rigatto C, Moist LM, Thomson BK, et al. Should patients with advanced chronic kidney disease and atrial fibrillation receive chronic anticoagulation? *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3719-24.
- Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT Jr, Kestenbaum B, Stehman-Breen CO. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;64:603-9.
- Abbott KC, Trespalacios FC, 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.
- Winkelmayr 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.
- 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;64:2471-82.
- 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.
- Shen JI, Montez-Rath ME, Lenihan CR, Turakhia MP, Chang TI, Winkelmayr WC. Outcomes after warfarin initiation in a cohort of hemodialysis patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:677-88.
- Wang TK, Sathananthan J, Marshall M, Kerr A, Hood C. Relationships between anticoagulation, risk scores and adverse outcomes in dialysis patients with atrial fibrillation. *Heart Lung Circ.* 2016;25:243-9.
- Li J, Wang L, Hu J, Xu G. Warfarin use and the risks of stroke and bleeding in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25:706-13.
- 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.
- Liu G, Long M, Hu X, Hu CH, Liao XX, Du ZM, et al. Effectiveness and safety of warfarin in dialysis patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e2233.
- Herrington W, Haynes R, Staplin N, Emberson J, Baigent C, Landray M. Evidence for the prevention and treatment of stroke in dialysis patients. *Semin Dial.* 2015;28:35-47.
- Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thurmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:29-40.
- Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, Yoshida T, Abe T, Sato Y. A case-control study of calciphylaxis in japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1580-4.
- Nigwekar SU, Bhan I, Turchin A, Skentzos SC, Hajhosseiny R, Steele D, et al. Statin use and calcific uremic arteriopathy: A matched case-control study. *Am J Nephrol.* 2013;37:325-32.
- Delanaye P, Krzesinski JM, Warling X, Moonen M, Smelten N, Medart L, et al. Dephosphorylated-uncarboxylated matrix gla protein concentration is predictive of vitamin K status and is correlated with vascular calcification in a cohort of hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2014;15:145.
- Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1504-10.

25. 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.
26. 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.
27. Szummer K, Gasparini A, Eliasson S, Arnlov J, Qureshi AR, Barany P, et al. Time in therapeutic range and outcomes after warfarin initiation in newly diagnosed atrial fibrillation patients with renal dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e004925.
28. 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.
29. Núñez E, Steyerberg EW, Núñez J. Regression modeling strategies. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:501-7.
30. Anker SD, Schroeder S, Atar D, Bax JJ, Ceconi C, Cowie MR, et al. Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: Facilitating comprehensive efficacy assessments and improving trial efficiency. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:482-9.
31. Anker SD, McMurray JJ. Time to move on from 'time-to-first': Should all events be included in the analysis of clinical trials? *Eur Heart J*. 2012;33:2764-5.
32. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJ, Granger CB, Michelson EL, Östergren J, et al. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: A review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:33-40.