

Revisión

Anticoagulación oral en la enfermedad renal crónica con fibrilación auricular

Pablo Gómez-Fernández^{a,*}, Antonio Martín Santana^b
y Juan de Dios Arjona Barrionuevo^c

^a Unidad de Factores de Riesgo Vascular, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Enfermedad renal crónica
Fibrilación auricular
Anticoagulantes orales de acción directa
Antagonistas de la vitamina K
Nefropatía por anticoagulantes

R E S U M E N

La enfermedad renal crónica (ERC) y la fibrilación auricular (FA) frecuentemente coexisten, amplificando el riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad. En pacientes con ERC estadio 3 y FA no valvular los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) han demostrado, comparados con antagonistas de la vitamina K (AVK), igual o superior eficacia en la prevención de ictus y embolismo sistémico, y mayor seguridad. No existen ensayos aleatorizados de la eficacia y la seguridad de ACOD y AVK en la ERC avanzada. Por otra parte, estudios observacionales sugieren que los ACOD, comparados con warfarina, se asocian a menor riesgo de daño renal agudo y de generación/progresión de la ERC. En este trabajo se revisan los aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos de la asociación ERC y FA, las evidencias de la eficacia y seguridad de la warfarina y de los ACOD en las diversas fases de la ERC con FA, así como la comparación entre warfarina y ACOD en la eficacia y seguridad anticoagulante, y en sus efectos renales.

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Oral anticoagulation in chronic kidney disease with atrial fibrillation

A B S T R A C T

Chronic kidney disease (CKD) and atrial fibrillation (AF) frequently coexist, amplifying the risk of cardiovascular events and mortality. In patients with CKD stage 3 and non-valvular AF, direct oral anticoagulants (DOACs) have shown, compared to vitamin K antagonists (VKA), equal or greater efficacy in the prevention of stroke and systemic embolism, and greater safety. There are no randomized trials of the efficacy and safety of DOACs and VKA in advanced CKD. On the other hand, observational studies suggest that DOACs,

Keywords:

Chronic kidney disease
Atrial fibrillation
Direct-acting oral anticoagulants
Vitamin K antagonist
Anticoagulant-related nephropathy

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pgomezf@senefro.org (P. Gómez-Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.08.007>

0211-6995/© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

compared to warfarin, are associated with a lower risk of acute kidney damage and generation/progression of CKD. This paper reviews the epidemiological and pathophysiological aspects of the CKD and AF association, the evidence of the efficacy and safety of warfarin and ACODs in various stages of CKD with AF as well as the comparison between warfarin and ACODs in efficacy and anticoagulant safety, and in its renal effects.

© 2020 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/>).

Asociación de enfermedad renal crónica y fibrilación auricular

La enfermedad renal crónica (ERC) es definida por la presencia de alteraciones estructurales o funcionales con relevancia clínica presentes al menos durante 3 meses. Sus manifestaciones más frecuentes son el descenso del filtrado glomerular (FG) y/o la presencia de albuminuria. Se aceptan fórmulas de estimación del FG (FGe) como MDRD (*modification of diet in renal disease*) y CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)¹⁻³.

El cálculo del cociente albúmina/creatinina en la primera orina de la mañana es el método más aceptado de determinación de la albuminuria. La combinación de FGe (ml/min) y albuminuria (mg/g) sirve para establecer los diferentes estadios de ERC^{2,3}: estadio 1: FG > 90 y albuminuria; estadio 2: FG 60-89 y albuminuria; estadio 3a: FG 45-59; estadio 3b: FG 30-44; estadio 4: FG 15-29; estadio 5: FG < 15; estadio 5D: diálisis. En cualquiera de los estadios la presencia de albuminuria implica mayor riesgo renal y vascular. El estadio 2 identifica ERC ligera; el 3, ERC moderada; el 4, ERC severa, y el 5 y 5D representan fallo renal sin y con terapia renal sustitutiva, respectivamente⁴.

La prevalencia de ERC en España es del 15%. Es más prevalente en varones, en personas de edad avanzada y en sujetos con enfermedad cardiovascular (ECV) o con factores de riesgo cardiovascular⁵. La ERC es un relevante factor de riesgo de ECV. La diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial (HTA) son las causas más importantes de ERC.

La prevalencia de fibrilación auricular (FA) en población general es del 0,95%, y en sujetos de más de 60 años alcanza el 8,5%, asociándose, además, con ECV y con HTA⁶.

La ERC se asocia a FA. En sujetos con aumento de albuminuria y/o reducción del FG hay mayor incidencia de FA. En un gran estudio poblacional de 10.328 sujetos seguidos durante 10 años, comparados con los que tenían un FGe ≥ 90 ml/min/1,73 m², la hazard ratio (HR) de FA era 1,3 (IC 95%: 1,1-1,6) en los que tenían ERC estadio 2, y 3,2 (IC 95%: 2,3-4,5) en aquellos con ERC estadio 4. El riesgo era especialmente elevado cuando se combinaba un descenso del FGe y macroalbuminuria (HR 13; IC 95%: 6-28)⁷. En un metaanálisis de 25 estudios en sujetos con ERC y diálisis la prevalencia de FA era del 11,6%⁸. Una mayor edad y más tiempo en diálisis se asocian de forma independiente con FA⁹. En pacientes ≥ 67 años la incidencia de FA en los tres primeros meses de diálisis peritoneal era de 19/100 pacientes/año, y de 37/100 pacientes/año en hemodiálisis (HD)¹⁰.

Ante la consistencia de la asociación entre ERC y FA las guías incluyen la ERC como un factor de riesgo de FA¹¹.

Son varios los mecanismos que pueden explicar la mayor frecuencia de FA en la ERC. Ambas comparten factores de riesgo (edad avanzada, HTA, diabetes, ECV, obesidad, entre otros) y mecanismos patogénicos, como inflamación, estrés oxidativo y aumento de actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Por otra parte, en la ERC hay mecanismos adicionales, como calcificaciones vasculares, aumento de la actividad simpática, de la rigidez arterial y del FGF23 (*fibroblast growth factor*)¹² que, directa ó indirectamente, propician la aparición de FA. La asociación ERC y FA persiste en todos los subgrupos de ERC tras el ajuste a otras comorbilidades y factores de riesgo vascular, lo que sugiere implicación de elementos adicionales propios de la ERC¹³.

Consecuencias de la fibrilación auricular en la enfermedad renal crónica

Efecto de la fibrilación auricular sobre la función renal en la enfermedad renal crónica

La ERC favorece la aparición y el mantenimiento de la FA, y esta, a su vez, repercute en la función renal. En un estudio prospectivo poblacional, tras 6 años de seguimiento, el riesgo de aparición de FA en sujetos con FGe entre 60 y 30 y < 30 ml/min/1,73 m² era del 22 y del 57%, respectivamente. A su vez, en los sujetos con FA inicial se objetivó, durante el seguimiento, un aumento del riesgo de descenso del FG y de aparición de proteinuria, independiente de la presencia de HTA tratada o DM¹⁴. La ERC favorece la recurrencia de la FA tras ablación con catéter y, a su vez, la restauración del ritmo sinusal produce mejoría mantenida de la función renal^{15,16}. En adultos con ERC la aparición de FA favorece la progresión de la enfermedad renal¹⁷. Además del posible efecto hemodinámico de la FA sobre la función renal, esta relación bidireccional entre ERC y FA apoya el concepto de que las dos condiciones comparten vías anormales de señalización molecular que contribuyen a su patogénesis^{18,19}.

Efecto de la fibrilación auricular sobre eventos cardiovasculares en la enfermedad renal crónica

En la ERC hay mayor riesgo de eventos cardiovasculares (CV) y tromboembólicos que se fundamenta en alteraciones fisiopatológicas que favorecen la hipercoagulabilidad, como mayor estasis sanguínea atrial izquierda y el aumento de mediadores procoagulantes y proinflamatorios^{20,21}.

En la ERC se observan, además, alteraciones de la estructura del coágulo de fibrina que se incrementan con el grado de ERC y pueden condicionar mayor resistencia a la fibrinólisis^{22,23}.

La FA aumenta 4-5 veces el riesgo de ictus. En todos los grados de ERC la presencia de FA aumenta la incidencia de ictus y la mortalidad^{8,24}. Los sujetos con ERC y FA tienen mayor riesgo de ictus y de mortalidad que aquellos con ERC sin FA^{8,25}.

En el estudio *Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC) se comprobó que, en sujetos con ERC y FGe 20-60 ml/min/1,73 m², la FA de nueva aparición se asociaba de forma independiente a mayor riesgo de insuficiencia cardiaca (IC), infarto de miocardio, ictus y muerte²⁶. En sujetos con ERC en terapia con diálisis y FA de nueva aparición el ajuste al riesgo competitivo de muerte hospitalaria puede reducir la importancia de la participación de la FA en el ictus y así mitigar la eficacia de algunas estrategias terapéuticas preventivas en el ictus²⁷.

Estratificación del riesgo de ictus en la fibrilación auricular con enfermedad renal crónica

Un elemento clave en la prevención del ictus relacionado con la FA es una estratificación efectiva del riesgo. La puntuación CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc constituye una herramienta validada para evaluar el riesgo de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico¹². En enfermos en diálisis, tanto CHADS₂ como CHA₂DS₂-VASc predicen el riesgo de ictus²⁸.

Dado que la disfunción renal es un potente predictor de riesgo de ictus, se ha propuesto su inclusión en la estratificación de dicho riesgo. La adición del Ccreat. estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault (C-G) al CHADS₂ (añadiendo 2 puntos en caso de Ccreat. < 60 ml/min, el denominado R₂CHADS₂) mejora ligeramente el índice neto de reclasificación de riesgo de ictus y embolismo sistémico comparado con CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc. Sin embargo, el rendimiento de R₂CHADS₂, en términos de estadístico «C», es modesto²⁹. La adición de FGe por MDRD a CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc tampoco añade información independiente predictiva de ictus³⁰. El sistema de puntuación ATRIA (*anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation*), que incluye un FGe < 45 ml/min y la proteinuria, ofrece, comparado con CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc, una ligera mejora marginal del estadístico «C» en la predicción de ictus en pacientes con FA³¹.

La ERC se asocia con factores de riesgo de ictus incluidos en CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc, por lo que no sorprende la falta de un efecto aditivo «independiente» de los parámetros de función renal cuando se añaden a aquellos. El CHA₂DS₂-VASc sigue siendo el instrumento de puntuación más recomendado para estratificación de riesgo de ictus¹¹.

Varios modelos de puntuación de riesgo de hemorragia, entre ellos HAS-BLED, incluyen la disfunción renal, disfunción que aumenta el riesgo de sangrado. Las guías establecen que, en líneas generales, un riesgo elevado de hemorragia no debe condicionar exclusión de terapia anticoagulante. Más bien han de identificarse y corregirse los factores de riesgo de hemorragia que sean tratables¹¹.

Prevención de ictus y anticoagulación oral en la enfermedad renal crónica con fibrilación auricular

El tratamiento más efectivo para la tromboprolifaxis del ictus y embolismo sistémico en sujetos con FA es la anticoagulación oral. Desde hace más de 50 años disponemos de fármacos (los cumarínicos warfarina y acenocumarol) que inhiben el metabolismo de la vitamina K, necesaria para la síntesis de varios factores de coagulación, y desde hace 10 años tenemos otros fármacos inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán [este último no comercializado en Europa]) y de la trombina (dabigatrán) conocidos como anticoagulantes orales de acción directa (ACOD).

Dosis ajustadas de warfarina, comparadas con «no tratamiento» o con terapia antiplaquetaria, reducen la incidencia de ictus en pacientes con FA no valvular³². Pese a su efectividad, los antagonistas de la vitamina K (AVK) tienen inconvenientes: estrecho rango terapéutico, lentitud en el comienzo y desaparición de sus efectos, interacciones farmacológicas y restricciones dietéticas además de requerimiento de monitorización y ajuste de dosis³³.

La anticoagulación es especialmente compleja en los pacientes con ERC. En esta situación concurren fenómenos procoagulantes y prohemorrágicos. Los primeros están condicionados, entre otros, por las frecuentes alteraciones vasculares, el aumento de mediadores proinflamatorios, la disfunción endotelial, más resistencia a la fibrinólisis y una mayor agregación plaquetaria^{21,23,34}. Los fenómenos prohemorrágicos derivan de una disfunción plaquetaria en etapas más avanzadas de la ERC y su defectuosa adhesión al subendotelio, y son potenciados, además, por la coexistencia frecuente de anemia³⁴.

Warfarina en la enfermedad renal crónica

Hay pocos estudios con warfarina en pacientes con FA y ERC, que en estadios 4, 5 y 5D han sido excluidos sistemáticamente de los ensayos clínicos. La administración de warfarina en dosis ajustada (*international normalized ratio* [INR] de 2-3), en comparación con aspirina más dosis bajas fijas de warfarina, en un número limitado de pacientes con ERC estadio 3 redujo un 76% el riesgo de ictus/embolismo sistémico sin incremento de las hemorragias mayores³⁵.

En una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales que incluían 11 cohortes (41.767 con ERC estadios 3 y 4, y 6.776 con ERC estadio 5D), la warfarina reducía el riesgo de ictus y de mortalidad (36 y 25%, respectivamente), sin aumento del riesgo de hemorragias mayores en el grupo con ERC estadios 3-4. En los pacientes con ERC en terapia sustitutiva con diálisis la warfarina no disminuía el riesgo de ictus/embolismo sistémico ni de mortalidad, con un aumento significativo de las hemorragias mayores. Se concluye de este estudio³⁶ que la warfarina tiene una relación riesgo/beneficio favorable en la ERC moderada, pero no en los que tienen ERC estadio 5D. Sin embargo, cuando se analizan los estudios (todos observacionales) sobre el efecto de la warfarina en sujetos con FA y ERC en diálisis se comprueba que hay resultados muy variables: reducción de la mortalidad total, efectos neu-

Tabla 1 – Metabolismo de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) y pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) incluidos en ensayos básicos de los AD

| | Dabigatrán | Rivaroxabán | Apixabán | Edoxabán |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|---|--------------------------------------|
| Mecanismo de acción | Inhibidor directo de trombina | Inhibidor directo de factor Xa | Inhibidor directo de factor Xa | Inhibidor directo de factor Xa |
| Semivida (horas) | 12-17 | 5-9 | 12 | 10-14 |
| Aclaramiento renal (%) | 80 | 35 | 27 | 50 |
| Dializable | Sí | No | No | No |
| Criterio de exclusión en pacientes con ERC en estudios básicos (Clcreat. [ml/min]) | < 30 | < 30 | < 25 | < 30 |
| % de pacientes con ERC en estudios básicos | 20% con Clcreat. 30-49 ml/min | 21% con Clcreat. 30-49 ml/min | 15% con Clcreat 30-50 ml/min | 19% con Clcreat < 50 ml/min |
| Ajuste de dosis en pacientes con ERC en los estudios básicos | Ninguno | 15 mg/día si Ccreat. 30-49 ml/min | 2,5 mg/2 veces/día si Ccreat. \geq 1,5 mg/dl + edad \geq 80 o peso \leq 60 kg | 30 o 15 mg/día si Ccreat < 50 ml/min |

Clcreat.: aclaramiento de creatinina.

tros, incremento de hospitalizaciones recurrentes de causa CV y, en algunos estudios, un aumento de ictus embólico y hemorrágico³⁷⁻³⁹. Esta disparidad puede deberse, en parte, a diferencias en la calidad de la anticoagulación. Estudios observacionales que disponen de resultados de INR objetivan que el tiempo en rango terapéutico (TRT), medida de calidad de anticoagulación (se recomienda que sea >70%), es más bajo en sujetos con ERC, lo que se relaciona con eventos embólicos y hemorrágicos⁴⁰. Cuanto más bajo es el FG, menor es el TRT y mayor el número de ictus⁴¹.

El impacto de la ERC en el TRT puede atribuirse a varias causas: aunque la warfarina se elimina por vía hepática, es posible que la ERC afecte a su metabolismo y a su biodisponibilidad alterando la actividad del citocromo p450 2C9⁴²; en la ERC puede haber menos adherencia terapéutica debido a la frecuente polimedición de estos enfermos; por último, las restricciones dietéticas por el riesgo de hiperkalemia y la disbiosis intestinal, frecuente en la ERC⁴³, pueden afectar a la ingesta y a la producción intestinal de vitamina K.

Frecuentemente en la ERC moderada/severa se requiere una menor dosis de warfarina para mantener una anticoagulación terapéutica, hay un deficiente control de anticoagulación y un mayor riesgo de hemorragias^{44,45}.

Anticoagulantes orales de acción directa en la enfermedad renal crónica y fibrilación auricular

En los cuatro estudios fase 3 de los ACOD (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) se analizaron la eficacia en prevención de ictus/embolismo sistémico y la seguridad (complicaciones hemorrágicas mayores) de los ACOD en pacientes con FA no valvular de moderado-alto riesgo comparándolos con warfarina⁴⁶⁻⁴⁹. Un metaanálisis de los cuatro ensayos demuestra que los ACOD tienen mayor eficacia en la reducción de ictus/embolismo sistémico, tendencia a menor riesgo de hemorragias mayores, menor mortalidad y menos riesgo de ictus hemorrágico, y mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal⁵⁰. En definitiva, un perfil favorable riesgo-beneficio de los ACOD comparados con warfarina.

Cuando se considera el uso de ACOD en pacientes con ERC y FA no valvular es importante tener en cuenta su metabolismo^{51,52}. Todos son resecretados por el intestino a través de la glicoproteína P; excepto el dabigatrán, los demás son metabolizados en diferente grado por el citocromo p450, subtipo 3A4, y sobre todo difieren en el grado de excreción renal (tabla 1). Son estas características farmacodinámicas las que han condicionado, en los estudios de ACOD, uno de los criterios de exclusión (pacientes con ERC estadios 4, 5 y 5D). La función renal también fue el determinante de la dosis (tabla 1). Pese a la ausencia de estudios clínicos de seguridad y en base a estudios farmacocinéticos, se han propuesto recomendaciones de prescripción y ajuste de dosis de los ACOD según la función renal, recomendaciones que varían según las agencias reguladoras y guías⁵³⁻⁵⁵ (tabla 2).

Es importante destacar varios hechos:

1. La ausencia de ensayos aleatorizados de ACOD en sujetos con ERC estadios 4, 5 y 5D.
2. En los estudios básicos la dosis inicial de ACOD no se modificó con los cambios evolutivos de la función renal.
3. La determinación de la función renal en estos estudios con ACOD se hizo mediante el Clcreat. estimado con la fórmula de Cockcroft-Gault.

Comparación entre anticoagulantes orales de acción directa y warfarina en pacientes con enfermedad renal crónica y fibrilación auricular

Los cuatro ensayos fase III que comparan ACOD con warfarina hicieron un subanálisis de la eficacia y la seguridad en el subgrupo de sujetos con ERC definiendo la función renal según el Ccreat. (normal: Ccreat. >80 ml/min; ERC ligera: Ccreat. 50-80 ml/min; ERC moderada: Ccreat. 30-50 ml/min). Todos excluyen del ensayo sujetos con Ccreat <30 ml/min, salvo el estudio de apixabán, que excluye a los que tienen un Ccreat <25 ml/min. De un total de 70.952 enfermos incluidos en los cuatro estudios, 45.265 tenían ERC ligera/moderada (estadios 2 y 3) y muy pocos (n = 390) ERC severa (estadio 4)⁵⁶⁻⁵⁹.

Tabla 2 – Dosis de anticoagulantes orales según función renal (según EMA, FDA y KDIGO)^a

| | Aclareamiento de creatinina (C-G) (ml/min) | | | | |
|-------------|---|---|---|--|---|
| | > 50 | 30-39 | 15-29 | < 15 | Diálisis |
| AVK | Mantener TRT ≥ 70% | Mantener TRT ≥ 70% | Mantener TRT ≥ 70 | Mantener TRT ≥ 70% | Mantener TRT ≥ 70% |
| Dabigatrán | 150 mg ×2 o 110 ×2 si edad ≥ 80, recibe verapamilo o riesgo hemorrágico | 150 mg ×2 o 110 ×2 si edad ≥ 80, recibe verapamilo o riesgo hemorrágico | -EMA: no recomendado -FDA: dosis reducida (75 mg ×2 (solo disponible en EE.UU.) -KDIGO: 75 mg ×2 ^b | No recomendado | No recomendado |
| Rivaroxabán | 20 mg/d | 15 mg/d | 15 mg/día -KDIGO: podría considerarse 15 mg/día | No recomendado KDIGO: efecto desconocido. 15 mg/día ^b | No recomendado KDIGO: efecto desconocido. 15 mg/día ^b |
| Apixabán | 5 mg ×2 o 2,5 mg ×2 si ≥ 2 de los siguientes: edad ≥ 80; creat. ≥ 1,5 mg/dl; peso ≤ 60 kg | 5 mg ×2 o 2,5 mg ×2 si ≥ 2 de los siguientes: edad ≥ 80; creat. ≥ 1,5 mg/dl; peso ≤ 60 kg | -EMA: 2,5 mg ×2 -FDA: 5 mg ×2 -KDIGO: podría considerarse 2,5 mg ×2 | -EMA: no recomendado -FDA: 5 mg ×2 -KDIGO: efecto desconocido (2,5 mg ×2) ^b | EMA: no recomendado FDA: 5 mg ×2 KDIGO: efecto desconocido (2,5 mg ×2) ^b |
| Edoxabán | 60 mg/día | 30 mg/día | 30 mg/día -KDIGO: podría considerarse 30 mg/día | No recomendado | No recomendado |

AVK: antagonistas de vitamina K; C-G: Cocroft-Gault; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food Drug Administration; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes; TRT: tiempo en rango terapéutico.

^a Si no se especifica, las dosis propuestas por EMA, FDA y KDIGO son las mismas.

^b No hay datos de la eficacia y la seguridad clínica; las dosis de dabigatrán 75 mg ×2, rivaroxabán 15 mg/día y apixabán 5 mg ×2 incluidos por FDA son basadas en datos farmacocinéticos y farmacodinámicos limitados. KDIGO sugiere considerar dosis bajas de apixabán de 2,5 mg ×2 en FG < 15 ml/min y en diálisis.

Tabla 3 – Hazard ratio de ictus/embolismo sistémico y hemorragia mayor en los tratados con anticoagulantes orales de acción directa frente a los tratados con warfarina según el grado de función renal

| Fármaco | Ccreat.>80 ml/min | | Ccreat. 50-80 ml/min | | Ccreat.<50 ml/min | |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Ictus/ES HR (IC 95%) | HM HR (IC 95%) | Ictus/ES HR (IC 95%) | HM HR (IC 95%) | Ictus/ES HR (IC 95%) | HM HR (IC 95%) |
| Dabigatrán ⁵⁸ | | | | | | |
| 110 mg ×2 | 0,84 (0,54-1,32) | 0,61 (0,44-0,84) | 0,93 (0,70-1,23) | 0,76 (0,62-0,94) | 0,85 (0,59-1,24) | 0,99 (0,77-1,28) |
| 150 mg ×2 | 0,67 (0,42-1,09) | 0,84 (0,62-1,13) | 0,68 (0,50-0,92) | 0,91 (0,75-1,11) | 0,56 (0,37-0,85) | 1,01 (0,79-1,30) |
| Rivaroxabán ^{56,a} | 0,78 (0,63-0,98) | 1,04 (0,96-1,13) | 0,78 (0,63-0,98) | 1,04 (0,96-1,13) | 0,84 (0,57-1,23) | 0,98 (0,84-1,14) |
| Apixabán ⁵⁷ | 0,88 (0,64-1,22) | 0,80 (0,61-1,04) | 0,74 (0,56-0,97) | 0,77 (0,62-0,94) | 0,79 (0,55-1,14) | 0,50 (0,38-0,66) |
| Edoxabán ^{59,b} | 1,36 (0,88-2,10) | 0,60 (0,42-0,85) | 0,78 (0,64-0,96) | 0,89 (0,75-1,04) | 0,87 (0,65-1,18) | 0,76 (0,58-0,98) |

Ccreat.: aclareamiento de creatinina; ES: embolismo sistémico; HM: hemorragia mayor.

^a En el estudio de rivaroxabán se analizan los subgrupos según Ccreat. ≥ 50 y 30-49 ml/min.

^b En el estudio de edoxabán se analizan los subgrupos según Ccreat. > 95, > 50-95 y 30-50 ml/min.

En **negrita** se resaltan los efectos de los anticoagulantes directos que, comparados con warfarina, eran más beneficiosos en los que tenían disfunción renal frente a los que tenían función renal normal.

Como se puede observar en la [tabla 3](#), los ACOD representan una alternativa más eficaz y segura que la warfarina en sujetos con ERC ligera/moderada. Es más, algunas de las ventajas y de los efectos beneficiosos de los ACOD frente a warfarina no se detectan en sujetos con función renal normal.

La comparación de los efectos de los ACOD frente a warfarina en sujetos con y sin ERC también se hizo mediante metaanálisis que incluían los cuatro estudios fase III de los ACOD. En el metaanálisis de Zou et al.⁶⁰ los ACOD, comparados con warfarina, producían similar disminución del riesgo de ictus/embolismo sistémico en sujetos con función renal normal (RR: 0,93; IC 95%: 0,81-1,01). Sin embargo, la reducción

del riesgo era mayor en los casos de ERC ligera y moderada (estadios 2 y 3): RR: 0,79; IC 95%: 0,68-0,91, y RR: 0,87; IC 95%: 0,69-0,94), respectivamente. La disminución de hemorragias mayores en los tratados con ACOD era mayor que en los que recibían warfarina tanto en los sujetos con función renal normal como en aquellos con ERC.

Resultados similares se obtuvieron en el metaanálisis de Del Carpio et al.⁶¹ La reducción del riesgo de ictus/embolismo sistémico en los tratados con ACOD frente a los tratados con warfarina fue superior en los que tenían ERC ligera y moderada (RR: 0,79; IC 95%: 0,66-0,94, y RR: 0,71; IC 95%: 0,62-0,81), respectivamente, mientras que fue similar en los que tenían una

función renal normal (RR: 0,95; IC 95%: 0,81-1,15). En ambos metaanálisis se observa una tendencia a una mayor reducción de hemorragias con los ACOD cuanto mayor es el grado de ERC, aunque existe mucha heterogeneidad.

En la evaluación de la Cochrane de los pacientes con ERC y FA no valvular incluidos en los estudios fase III de los ACOD (12.155 con ERC estadio 3; 390 estadio 4) los sujetos tratados con ACOD comparados con los que recibían warfarina tenían menos riesgo de ictus/embolismo sistémico (RR: 0,81; IC 95%: 0,65-1) y tendencia a menos hemorragias mayores (RR: 0,79; IC 95%: 0,59-1,04)⁶². La mayor limitación de este trabajo, como reconocen los autores, es que solo representa a los pacientes con ERC estadio 3.

Todos estos metaanálisis tienen el inconveniente de que los subgrupos incluidos según función renal no eran predeterminados y el análisis comparativo no era preespecificado en los estudios fase III. Pese a ello, los resultados secundan una mayor eficacia y seguridad de los ACOD frente a warfarina en presencia de ERC ligera/moderada.

En una reciente revisión sistemática de estudios aleatorizados, estudios de cohortes y series de casos⁶³ se constata que en la ERC moderada dabigatrán y apixabán, comparados con warfarina, reducían el riesgo de ictus/embolismo sistémico (HR: 0,55; IC 95%: 0,34-0,85, y HR: 0,61; IC 95%: 0,39-0,94, respectivamente), mientras que edoxabán y apixabán se asociaban a menor número de hemorragias mayores que warfarina.

Probablemente la mejor información que sustenta la elección de una anticoagulación óptima (ACOD frente a warfarina) sea la proporcionada por el «beneficio clínico neto» (BCN), que incorpora el riesgo de ictus/embolismo sistémico y de hemorragias mayores. Se calcula según la fórmula:

Tasa de ictus/embolismo sistémico en warfarina – tasa de ictus/embolismo sistémico en ACOD) – factor de ponderación × (tasa de hemorragias mayores en ACOD – tasa de hemorragias mayores en warfarina) (el factor de ponderación refleja el impacto relativo, en términos de muerte e incapacidad, de las hemorragias mayores).

En un reciente metaanálisis de los estudios fase III de los ACOD se analizó el BCN⁶⁴. Los ACOD, comparados con warfarina, tenían un BCN positivo en sujetos con ERC ligera (1,59; IC 95%: 1,03-2,15) y moderada (2,74; IC 95%: 1,72-3,76). También en los sujetos con función renal normal los ACOD tenían un BCN superior a warfarina. A destacar que el BCN era progresivamente mayor con el incremento del estadio de la ERC. En la población frágil, el mayor determinante del BCN a favor de los ACOD era la menor tasa de hemorragias mayores con estos últimos. Por tanto, basados en el análisis del BCN, los ACOD son preferibles a la warfarina en la FA en los sujetos con ERC ligera-moderada (estadios 2 y 3).

Los estudios fase III incluyen sujetos con función renal normal y ERC ligera y moderada (estadios 2 y 3), muy pocos casos de ERC severa (estadio 4) y ninguno de estadios 5 y 5D.

Un reciente estudio prospectivo aleatorizado, abierto, que incluyó un reducido número de enfermos (42-46/grupo) con ERC y FA no valvular tratados con HD, comparó el efecto de tres estrategias de anticoagulación oral (AVK, rivaroxabán 10 mg/día y rivaroxabán 10 mg/día + vitamina K2) sobre la progresión de depósitos cálcicos cardioaórticos (objetivo primario). Tras 18 meses de seguimiento no se observaron

diferencias significativas en la progresión de las calcificaciones CV entre los grupos. El número de complicaciones hemorrágicas severas fue significativamente menor en los tratados con rivaroxabán. No obstante, el estudio no tenía ni el diseño ni la potencia adecuados para comparar eventos CV ni hemorrágicos⁶⁵.

En un estudio retrospectivo que incluyó sujetos con ERC y FA tratados con diálisis, tanto dabigatrán (n=281) como rivaroxabán (n=244), comparados con warfarina (8.064), se asociaron a mayor riesgo de hemorragia y muerte⁶⁶. Sin embargo, el análisis de una amplia base de datos de enfermos con ERC, estadios 4 (n=1.349) y 5/5D (n=5.395) y FA no valvular y seguimiento de 1,5 años, evidenció que, tras ajuste riguroso de covariables basales (*propensity score*), los enfermos tratados con rivaroxabán (n=1.896) tenían una reducción significativa del 32% (IC 95%: 1-53%) de las complicaciones hemorrágicas comparados con los tratados con warfarina (n=4.848), sin diferencias en ictus y embolismo sistémico⁶⁷.

En otro estudio observacional que comparó apixabán con warfarina en sujetos con ERC estadios 4 (n=197) y 5D (n=105) se comprobó que los que recibían apixabán tenían, a partir de los 6 meses de seguimiento, menos riesgo de hemorragia, siendo igual el riesgo de ictus/embolismo sistémico⁶⁸.

Una investigación adicional retrospectiva de sujetos con FA y ERC en terapia con HD⁶⁹ comparó warfarina (n=23.172) con apixabán (n=2.351). Los tratados con apixabán en dosis de 2,5 mg/2 veces/día tenían menos hemorragias mayores (HR: 0,72; IC 95%: 0,59-0,87) (p<0,001) y similar riesgo de ictus/embolismo sistémico (HR: 0,88; IC 95%: 0,69-1,12; p=0,29), mientras que apixabán en dosis de 5 mg/2 veces/día, comparado con warfarina, reducía el riesgo de ictus/embolismo sistémico (HR: 0,64; IC 95%: 0,42-0,87; p=0,04) y de mortalidad (HR: 0,63; IC 95%: 0,46-0,85; p=0,003).

Este último estudio, juntamente con otro de rivaroxabán o dabigatrán y 14 estudios de warfarina frente a no terapia, se incluyen en un reciente metaanálisis en red que concluye que en pacientes con FA tratados con HD la anticoagulación oral no se asocia a un menor riesgo de tromboembolismo; en estos enfermos apixabán 5 mg/2 veces/día reduce la mortalidad; warfarina, dabigatrán y rivaroxabán se asocian con mayor riesgo de hemorragia que apixabán⁷⁰.

Sin embargo, otros datos sugieren similar eficacia y seguridad de rivaroxabán y apixabán en enfermos con ERC 5 y 5D. Un análisis retrospectivo de 2.623 sujetos con FA no valvular y ERC estadios 5/5D no encontró, tras riguroso ajuste de covariables basales, diferencias en el riesgo de ictus-embolismo sistémico ni de hemorragias mayores entre los enfermos tratados con rivaroxabán (n=787) y apixabán (n=1.836). La mayoría de los enfermos recibían dosis estándar de estos ACOD⁷¹.

En resumen, hay datos derivados de estudios aleatorizados que demuestran un mayor beneficio clínico neto de los ACOD frente a warfarina en la ERC ligera/moderada (estadios 2 y 3) con FA no valvular. No hay estudios aleatorizados sólidos de ACOD en estadios 4, 5 y 5D. Estudios observacionales sugieren que en estos casos apixabán, y en algunos estudios rivaroxabán, pueden ofrecer ventajas frente a warfarina (menos ictus/embolismo sistémico y/o menos hemorragias mayores).

Pese a la falta de ensayos específicos en sujetos con ERC y FA, el uso de ACOD es frecuente en estos enfermos. En el

reciente registro multinacional que analiza los factores principales que determinan la elección del tipo de anticoagulante oral en enfermos con FA no valvular de nuevo diagnóstico se incluyen 2.623 sujetos con ERC estadios 3-5. El 45,8% de estos recibía tratamiento con ACOD⁷².

Efecto de los anticoagulantes orales sobre la función renal

Daño renal agudo/nefropatía asociada a anticoagulantes

Los ACOD son eficaces y seguros como terapia anticoagulante en sujetos con ERC ligera-moderada y FA. También son eficaces y seguros (haciendo el adecuado ajuste de dosis) cuando la función renal se reduce una vez iniciada la terapia anticoagulante⁷³.

Especial consideración merece el deterioro agudo de la función renal relacionado con la terapia anticoagulante oral. En 2009 un grupo de la universidad de Ohio publicó 9 casos de daño renal agudo (DRA) en sujetos tratados con warfarina. Su expresión clínica incluía, además de la elevación de la creatinina sérica, hematuria micro o macroscópica, ausencia de otras causas de insuficiencia renal aguda y, frecuentemente, valores supratrapéuticos de INR. Patológicamente se caracterizaba por la presencia de eritrocitos dismórficos en el espacio de Bowman, necrosis tubular, depósitos tubulares de hemosiderina y cilindros hemáticos intratubulares⁷⁴. En todos los casos existían diferentes formas de nefropatía crónica subyacente (3 casos con nefropatía IgA). Esta entidad se denominó «nefropatía relacionada con warfarina» (NRW). Recientemente se ha publicado un caso de nefropatía asociada a acenocumarol en un paciente con FA, un INR de 6,2 y nefropatía IgA⁷⁵.

Posteriores estudios demostraron en sujetos tratados con warfarina, con y sin ERC subyacente y con una tasa del 16-33%, episodios de DRA asociados a valores de INR > 3 y sin otra causa aparente de insuficiencia renal aguda. Estos episodios han sido catalogados como NRW⁷⁶⁻⁷⁸.

Hay que destacar, sin embargo, que dado el riesgo inherente a realizar biopsia renal en sujetos con INR elevado, en la mayoría de esos estudios el diagnóstico de NRW fue clínico. El DRA en este tipo de enfermos, en los que con frecuencia existe mucha comorbilidad cardiovascular, puede ser de otro origen (IC, ateroembolismo, hemorragia digestiva, inicio del bloqueo del SRAA, nefritis tubulointersticial, obstrucción por coágulos, entre otros). Además de la ERC, otras comorbilidades, como edad avanzada, DM, HTA y ECV, son factores de riesgo para estos episodios de DRA que, por otra parte, aceleran la progresión de la ERC y se asocian a menor supervivencia^{76,79}.

También se han publicado casos de DRA relacionado con los ACOD con hallazgos clínicos y patológicos similares a los encontrados en la NRW⁸⁰⁻⁸⁶. Este hecho ha promovido la sustitución de NRW por «nefropatía asociada a anticoagulantes» (NAA). En nuestro conocimiento se han publicado 7 casos de NAA asociada a ACOD confirmada por biopsia renal (tabla 4). En todos, el DRA y los datos patológicos de hemorragia glomerular y cilindros hemáticos tubulares se insertaban sobre ERC (nefropatía IgA). Al igual que ocurre con los dicumarínicos, puede haber otras causas de DRA relacionado con los ACOD, entre ellas ateroembolismo y nefritis tubulointersticial^{87,88}.

Son varios los posibles mediadores patogénicos del DRA en la NAA: la disrupción de la barrera de filtración glomerular promueve el paso de hematíes al espacio de Bowman y a túbulos renales. La formación de cilindros hemáticos produce obstrucción y daño tubular. La hemoglobina ejerce efectos tóxicos tubulares y, tras ser incorporada a las células tubulares, el hemo y el hierro promueven daño tubular secundario a la producción de especies reactivas de oxígeno, estrés oxidativo, daño mitocondrial, apoptosis y producción de citoquinas proinflamatorias, entre otros⁸⁹.

El mecanismo por el que los anticoagulantes orales alteran la permeabilidad de la barrera glomerular y promueven hematuria no está aclarado. Hay modelos experimentales de DRA por anticoagulantes que remedan lo observado en los casos de NAA^{90,91}. La administración de inhibidores de receptores tipo 1 activados por proteasa (PAR₁) a animales de experimentación produce hematuria, cilindros hemáticos tubulares y aumento de creatinina⁹¹. Diversos subtipos de PAR que pueden ser activados por trombina, por factor Xa y por la proteína C activada (PCa) se encuentran localizados en endotelio, mesangio y podocitos, entre otras células^{92,93}. Se ha especulado que los anticoagulantes orales, al inhibir la trombina, impiden la activación de los receptores PAR localizados en el endotelio, lo que aumenta su permeabilidad. Otros datos experimentales, sin embargo, demuestran que la activación de los PAR₁ por trombina promueve un aumento de permeabilidad glomerular, inflamación y daño podocitario^{94,95}.

Se desconoce la causa de esta discrepancia. Se ha demostrado un doble y opuesto efecto de la trombina sobre la permeabilidad endotelial mediada por activación de PAR₁. A bajas concentraciones disminuye la permeabilidad endotelial, mientras que a elevadas concentraciones la aumenta⁹⁶.

También es posible la participación de la proteína PCa (activada por la trombina), que a través de la estimulación de los PAR₃ podocitarios y de la formación de dímeros con PAR₂/PAR₁ previene la apoptosis podocitaria⁹⁷.

La elevada frecuencia de nefropatía IgA subyacente comprobada en la mayoría de los casos biopsiados con NAA sugiere una relación entre estas dos entidades que podrían potenciarse mutuamente. La anticoagulación supratrapéutica induciría un aumento de la permeabilidad de la barrera glomerular y de la hematuria, que serían de mayor intensidad en presencia de nefropatía subyacente. La hematuria, a su vez, produce daño podocitario, ejerce efectos tóxicos sobre las células tubulares y magnifica el proceso inflamatorio de la nefropatía subyacente⁹⁸.

La mayoría de los estudios en sujetos con FA que comparan warfarina con ACOD no tienen un diseño adecuado ni controles de creatinina con intervalos preespecificados que permitan una determinación precisa de la frecuencia de DRA. Hay, sin embargo, varios estudios *post hoc* que han analizado el DRA en los sujetos con FA tratados con ACOD frente a los tratados con warfarina⁹⁹⁻¹⁰³. Como se puede ver en la tabla 5, en la mayoría de los estudios el tratamiento con ACOD se asocia a menor riesgo de DRA que la warfarina.

Generación/progresión de la enfermedad renal crónica

Varios estudios observacionales y análisis de vida real que usan una extensa base de datos de sujetos con seguimiento

Tabla 4 – Casos publicados de nefropatía aguda asociada a anticoagulantes (biopsiados) en sujetos tratados con anticoagulantes orales de acción directa

| Agente ^{Ref} Dosis/indicación | Edad/sexo | Cr (mg/dl) basal | Pico Cr (mg/dl) | Hematuria | Biopsia renal |
|---|-----------|---------------------|--------------------|--------------|--|
| Dabigatrán ⁸⁰ 150 ×2/TVP | 67/m | 0,53 | 3,6 | Macroscópica | -Cilindros hemáticos intratubulares/daño tubular difuso/hemorragia intersticial/nefropatía IgA |
| Dabigatrán ⁸¹ 110 ×2/FA | 69/m | 1,50 | 8,0 | > 100 hem./c | -Cilindros hemáticos intratubulares/hemorragia intersticial/necrosis tubular/nefropatía IgA |
| Dabigatrán ⁸² 150 ×2/FA | 67/h | 1,00 | 5,5 | Macroscópica | -Cilindros hemáticos intratubulares/daño tubular difuso/nefropatía IgA |
| Dabigatrán ⁸³ 110 ×2/FA | 78/m | 1,00 | 6,8 | Macroscópica | -Cilindros hemáticos intratubulares/daño tubular difuso/nefropatía IgA |
| Dabigatrán ⁸⁴ 110 ×2/FA | 61/h | 0,98 | 4,7 | Macroscópica | -Cilindros hemáticos intratubulares/necrosis tubular/nefropatía IgA |
| Rivaroxabán ⁸⁵ 10 mg/día/FA | 75/h | 1,13 | 4,3 | Macroscópica | -Cilindros hemáticos intratubulares/necrosis tubular/nefropatía IgA |
| Apixabán ⁸⁶ 2,5 mg ×2/FA | 82/m | 3,26 | 8,2 | 20-50 hem./c | -Cilindros hemáticos intratubulares/necrosis tubular/depositos mesangiales de IgA |

Cr.: creatinina; FA: fibrilación auricular; h: hombre; m: mujer; TVP: trombosis venosa profunda.

Tabla 5 – Hazard ratio de daño renal agudo (DRA) en los sujetos con FA no valvular tratados con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) frente a los tratados con warfarina

| Estudio ^{Ref.} | Pacientes, n | ACOD | HR (IC 95%) | Observaciones |
|--------------------------|--------------------------------|-------------|------------------|---|
| Shin ⁹⁹ | 6.412 | Global | 0,79 (0,68-0,92) | -Mayor reducción de riesgo de DRA en aquellos con función renal basal normal -El 56,7% de los pacientes tratados con warfarina tenían un TRT < 60% |
| | | Dabigatrán | 0,70 (0,52-0,66) | |
| | | Rivaroxabán | 0,83 (0,66-1,05) | |
| | | Apixabán | 0,86 (0,68-1,10) | |
| Chan ¹⁰⁰ | 7.702 sin ERC 2.256 con ERC | Dabigatrán | 0,62 (0,49-0,77) | -En los tratados con warfarina el riesgo de DRA aumentaba cuanto mayor era el CHA ₂ DS ₂ -VASc. En los tratados con dabigatrán permanecía estable |
| | | Dabigatrán | 0,56 (0,46-0,69) | |
| Yao ¹⁰¹ | 9.769 | Global | 0,68 (0,58-0,81) | -El grupo tratado con warfarina con valores de INR > 3 tenía mayor riesgo de DRA -En todos los rangos de INR el riesgo de DRA era menor con los ACOD |
| | | Dabigatrán | 0,55 (0,40-0,77) | |
| | | Rivaroxabán | 0,69 (0,57-0,84) | |
| | | Apixabán | 0,84 (0,66-1,07) | |
| Coleman ¹⁰² | 74.599 | Rivaroxabán | 0,81 (0,75-0,81) | |
| Hernández ¹⁰³ | 21.682 con DM | Rivaroxabán | 0,83 (0,74-0,92) | |

FA: fibrilación auricular; ERC: enfermedad renal crónica; TRT: tiempo en rango terapéutico; DM: diabetes mellitus.

variable y equiparación rigurosa de covariables (diferencias absolutas estandarizadas <0,1 [propensity score]), aunque también con limitaciones, son más adecuados para identificar un posible papel de los anticoagulantes orales en la génesis y la progresión de la ERC (tabla 6)¹⁰¹⁻¹⁰⁵. Analizando diversos parámetros de función renal (variación del Ccreat, descenso del FGe >25 o 35%, duplicación de la creatinina y desarrollo de ERC estadio 5 o inclusión en diálisis) se observa que, en los pacientes con FA, los ACOD son más renoprotectores que la warfarina. El beneficio era más evidente con rivaroxabán y dabigatrán. Cuando se analizaba el subgrupo de sujetos con dosis supratrapéuticas de warfarina (INR >3) el beneficio renal de los ACOD era todavía mayor.

El mayor efecto renoprotector de los ACOD comparado con warfarina puede fundamentarse en su efecto dosis-respuesta más previsible y menos riesgo de hemorragias, en la existencia de menos eventos de DRA que pueden condicionar deterioro progresivo de función renal y en el posible efecto antiinflamatorio de los ACOD. En modelos experimentales de daño renal

hipertensivo mediado por A_{II} se ha demostrado un aumento de la expresión de PAR₂ y de genes proinflamatorios (TNF α , PAI y MCP-1) en los podocitos. El tratamiento con rivaroxabán inducía una reducción de la expresión de PAR₂ y de los genes proinflamatorios, así como una atenuación de las anomalías estructurales podocitarias¹⁰⁶.

Por otra parte, los AVK disminuyen la actividad de la *matrix Gla protein* (MGP), vitamina K dependiente, lo que puede promover calcificación vascular¹⁰⁷ y calcifilaxis en sujetos en diálisis. El aumento de la rigidez arterial secundario a la calcificación arterial favorece la HTA sistólica y el aumento de la pulsatilidad aórtica no amortiguada y deletérea para el riñón¹⁰⁸.

Una información más rigurosa del efecto de la anticoagulación oral sobre la función renal en sujetos con FA no valvular la dará el resultado del ensayo clínico *Factor Xa-inhibition in renal patients with non-valvular atrial fibrillation — observational registry* (XARENO)¹⁰⁹. En él se analizará el efecto que sobre la función renal y sobre los eventos hemorrágicos

Tabla 6 – Estudios comparativos de anticoagulantes de acción directa frente a warfarina sobre la función renal (generación/progresión de ERC)

| | Fordyce ¹⁰⁴ | Bohm ¹⁰⁵ | Yao ¹⁰¹ | Coleman ¹⁰² | Hernández ¹⁰³ |
|---|---|---|---|------------------------|--------------------------|
| Pacientes, n | 12.612 | 16.490 | 9.769 | 72.599 | 21.682 |
| Tiempo seguimiento (meses) | 21 | 30 | 11 | 20 | 20 |
| Parámetros renales estudiados | | | | | |
| Δ FGe(ml/min) | warf.: -4,30 ± 14 rivar.: -3,50 ± 15 | warf.: -3,68 ± 0,24 dab. 110 mg ×2: -2,57 ± 0,24 ^a dab. 150 mg ×2: -2,46 ± 0,23 ^a | NA | NA | NA |
| Descenso del FGe >25%: HR (IC 95%) | | dab. 110 mg ×2: 0,81 (0,69-0,96) dab. 150 mg ×2: 0,79 (0,68-0,93) | NA | NA | NA |
| Descenso del FGe ≥ 30%: HR (IC 95%) | NA | NA | global: 0,77 (0,66-0,89) dab.: 0,72 (0,56-0,93) rivar.: 0,73 (0,62-0,87) apix.: 0,88 (0,70-1,10) | NA | NA |
| Creat. ×2: HR (IC 95%) | NA | NA | global: 0,62 (0,40-0,95) dab.: 0,64 (0,30-1,34) rivar.: 0,46 (0,28-0,75) apix.: 0,80 (0,41-1,56) | NA | NA |
| Desarrollo de ERC estadio 5/diálisis: HR (IC 95%) | NA | NA | dab.: 0,45 (0,13-1,59) rivar.: 0,63 (0,35-1,15) apix.: 1,02 (0,45-2,31) | 0,82 (0,74-0,91) | 0,82 (0,70-0,96) |

apix.: apixabán; dab.: dabigatrán; ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; HR: hazard ratio; NA: no disponible; rivar.: rivaroxabán; warf.: warfarina.

^a Significativo vs warfarina.

y CV en pacientes con ERC estadios 3-4 (FGe: 15-50 ml/m) y FA no valvular tienen tres estrategias de anticoagulación oral: rivaroxabán, AVK y no anticoagulación.

Control de la función renal durante la terapia con anticoagulantes orales

En los estudios comparativos de warfarina frente a ACOD en pacientes con FA no valvular se comprueba que es muy frecuente el deterioro de la función renal. En el plazo de 2 años, aproximadamente uno de cada 4 pacientes tiene un descenso del FGe de al menos el 30%, y uno de cada 7 tiene un episodio de DRA¹⁰¹. Esto es muy importante, porque el descenso de la función renal se asocia a mayor riesgo de ictus, hemorragia y mortalidad¹¹⁰.

Por otra parte, los cambios de función renal obligan a hacer ajustes de dosis de anticoagulantes. Se enfatiza la necesidad de hacer controles frecuentes de función renal en estos enfermos. Las guías proponen un control semestral del FG y, con más frecuencia, en casos de ERC¹¹. Se ha recomendado como fórmula empírica el tiempo en meses que resulta de dividir el FG/10. Este tema suscita un aspecto que consideramos importante: ¿Cómo determinamos la función renal? En los estudios fase III de los ACOD se usa el aclaramiento de creatinina calculado (C-G), pero en la práctica clínica se usan fórmulas de estimación del FG (CKD-EPI y MDRD).

En un estudio de 831 sujetos con ERC y FA se analizó la concordancia de estimación de la función renal de C-G con CKD-EPI y MDRD. Se comprobó coincidencia en el 64%, pero en el 29% de los sujetos estas últimas infraestimaban la función renal, lo que condicionaría infradosis de ACOD. En ese estudio se usan resultados de MDRD y CKD-EPI corregidos a una superficie corporal estándar de 1,73 m², mientras que el C-G no está corregido¹¹¹. Otro estudio, sin embargo, demuestra que, en comparación con C-G, tanto CKD-EPI como MDRD con frecuencia sobreestiman la función renal, lo que implicaría sobretratamiento con ACOD¹¹². Esta discrepancia en las posologías de los nuevos anticoagulantes orales empleando ecuaciones distintas es mayor en los pacientes ancianos con deterioro de la función renal y para las posologías de dabigatrán y rivaroxabán. En ese estudio, tanto CKD-EPI como MDRD se corrigen a superficie corporal real. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otro estudio en el que el Ccreat. realizado con orina de 24h es similar al estimado por C-G e inferior al FGe por MDRD y CKD-EPI¹¹³. Por tanto, hay que subrayar las limitaciones de las fórmulas de estimación del FG, sobre todo en sujetos mayores, a la hora de ajustar dosis de ACOD (si las usamos, se aminora la diferencia con C-G con la corrección a superficie corporal real). El ajuste de la dosis de ACOD en pacientes con ERC se determinará usando el Ccreat. estimado por C-G.

Tabla 7 – Declaración de las guías sobre anticoagulación oral en la enfermedad renal crónica (ERC) con fibrilación auricular (FA) asociada

| Guía | Año/referencia bibliográfica | Propuesta/Recomendación |
|-------|---|--|
| KDIGO | Reunión internacional, Berlin 2016/Eur Heart J 2018; 39:2314-2325 ⁵⁵ | -En la ERC moderada con FA los ACOD no son inferiores a warfarina, pero tienen mejor perfil de seguridad -En pacientes con Ccreat. 25-50 ml/min apixabán y edoxabán producen menos eventos hemorrágicos que warfarina, si bien, dada la falta de estudios comparativos directos entre los ACOD, no se puede recomendar un determinado ACOD en estos enfermos -No hay ensayos aleatorizados de anticoagulación en ERC y FA con FG < 15 ml/min ni en diálisis. En estos enfermos se pueden considerar dosis bajas de apixabán o rivaroxabán hasta que haya nuevos datos de seguridad |
| ESC | 2016/Eur Heart J 2016; 37:2893-2962 ¹¹ | -En ERC moderada con FA, los ACOD, comparados con warfarina reducen más el riesgo de ictus/embolismo sistémico y hemorragias mayores -Es necesario realización de ensayos clínicos comparativos entre AVK y ACOD en enfermos con FA y ERC en terapia con diálisis |
| AHA | 2019/J Am Coll Cardiol. 2019; 74:104-132 ⁵⁴ | -En la ERC moderada-severa con FA y CHA ₂ DS ₂ -VASc elevado puede considerarse la terapia con ACOD a dosis reducida (clase recomendación IIb/nivel de evidencia B-R) -En pacientes con ERC avanzada (Ccreat < 15 ml/min) o en diálisis con elevado CHA ₂ DS ₂ -VASc es razonable prescribir warfarina o apixabán (IIb/B-NR). Los otros ACOD no son recomendados en estos enfermos |

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AHA: American Heart Association; AVK: antagonistas de la vitamina K; Ccreat.: aclaramiento de creatinina; ESC: European Society Cardiology; FG: filtrado glomerular; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Propuesta de terapia anticoagulante en la enfermedad renal crónica con fibrilación auricular. Opinión de los autores y razonamiento

Las propuestas/recomendaciones de las guías actualizadas sobre tratamiento anticoagulante oral de la FA asociada a ERC son imprecisas y diversas (tabla 7).

Teniendo en cuenta la evidencia actual de los beneficios de ACOD en la ERC ligera-moderada con FA no valvular, la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados con anticoagulantes orales en sujetos con ERC estadios 4, 5 y 5D, los datos de estudios observacionales en estos últimos y los inconvenientes del uso de los AVK en sujetos con ERC, nos parece razonable la siguiente propuesta de terapia anticoagulante en los pacientes con ERC y FA no valvular, propuesta que podrá ser modificada tras los resultados de los ensayos clínicos actuales en ERC con FA¹¹⁴⁻¹¹⁹ (tabla 8).

Enfermedad renal crónica estadios 1-3 con fibrilación auricular no valvular y riesgo tromboembólico moderado (CHAD₂DS₂-VASc: 1 en hombres y 2 en mujeres)

En estos enfermos ha de considerarse la terapia con anticoagulantes orales, preferiblemente ACOD, sobre todo si el factor de riesgo es DM o una edad de 65-74 años.

Justificación. Un factor de riesgo de ictus no relacionado con el género produce un riesgo significativo de ictus y muerte. No existen estudios aleatorizados, pero hay datos que demuestran en estos enfermos un beneficio neto de la anticoagulación oral¹²⁰. Hay, sin embargo, mucha heterogeneidad, por lo que la decisión ha de basarse en las características individuales que tengan en cuenta el riesgo hemorrágico y los factores clínicos que condicionan el aumento del riesgo tromboembólico. La DM y una edad 65-74 años son los factores que se asocian a mayor tasa de tromboembolismo¹²¹. La presencia

de ERC, manifestada por aumento de excreción de albúmina y/o ligera/moderada reducción de FG, aumentaría todavía más este riesgo^{122,123}.

Aunque no hay estudios controlados en estos enfermos de riesgo moderado, los ACOD, en comparación con warfarina, han demostrado, en sujetos con ERC estadios 2-3, FA no valvular y riesgo alto, una eficacia igual o superior con menor riesgo hemorrágico^{57,64}. Por otra parte, hay datos sugestivos de una mejor preservación de la función renal con los ACOD¹⁰¹⁻¹⁰⁵.

Enfermedad renal crónica estadios 2-3 y riesgo tromboembólico alto (CHAD₂DS₂-VASc ≥ 2 en hombres y ≥ 3 en mujeres)

En estos enfermos está indicado el tratamiento con anticoagulantes orales (preferentemente ACOD; ver tabla 2).

Justificación. En sujetos con ERC estadio 3 y AF no valvular y elevado riesgo la warfarina reduce la incidencia de ictus y embolismo sistémico³⁵. En un estudio con un número importante de sujetos con ERC y CHAD₂DS₂-VASc de 4-5 (n = 13.435), la warfarina, en comparación con los que no reciben anticoagulación oral, reducía la incidencia combinada de ictus embólico o ictus hemorrágico o muerte¹²⁴.

En varios metaanálisis que incluyen los estudios fase III de los ACOD, los enfermos con ERC estadios 2-3 que recibían ACOD presentaban menos ictus y embolismo sistémico y menos complicaciones hemorrágicas mayores (un beneficio clínico neto positivo) que los que recibían warfarina^{60,61,64}. La posible mejor preservación de la función renal con los ACOD es otro argumento que apoyaría su preferencia a los dicumarínicos en estos pacientes.

Enfermedad renal crónica estadios 4 y 5

En enfermos con ERC estadios 4 y 5 y FA no valvular debe considerarse el tratamiento con anticoagulantes orales (preferentemente ACOD, ver tabla 2).

Tabla 8 – Ensayos clínicos actuales en anticoagulación oral en la enfermedad renal crónica (ERC) con fibrilación auricular (FA)

| Ensayo/identificador/acrónimo/fecha consulta/estatus/Ref. | Población estudiada | Fármacos comparados | Primer objetivo |
|---|---|---|---|
| NCT02066662/03-05-2020/activo, no reclutando ¹¹⁴ | Sujetos con FA y/o EP con FGe > 15 ml/min con calcificaciones coronarias y/o valvulares | AVK (fenprocumón) (INR 2-3) vs -FA: rivaroxabán 20 mg/día (FGe > 49 ml/min); 15 mg/día (FGe 15-49 ml/min) -EP: rivaroxabán 15 mg ×2/día los días 1 a 21 y 20 mg/día desde el día 22 en adelante | Progresión de calcificaciones coronarias/valvulares (cardioTAC) |
| NCT02933697/AXADIA/03.05.2020/reclutando ¹¹⁵ | Sujetos con ERC en HD con FA no valvular y CHA2DS2-VASc ≥ 2 | AVK (fenprocumón) (INR: 2-3) vs apixabán 2,5 mg ×2 | Incidencia de hemorragias mayores y menores |
| NCT02942407/RENAL-AF/03.05.2020/terminado ¹¹⁶ | Sujetos con ERC en HD con FA no valvular y CHA2DS2-VASc ≥ 2 | AVK (warfarina) (INR 2-3) vs apixabán 5 mg ×2 | Incidencia de hemorragias mayores y menores |
| NCT02886962/AVKDIAL03.05.2020/reclutando ¹¹⁷ | Sujetos con ERC en HD con FA no valvular y CHA2DS2-VASc ≥ 2 | AVK (INR 2-3) vs no anticoagulación | Incidencia de hemorragias severas y trombosis |
| NCT02039167/WatchAFIB03-05-2020/terminado ¹¹⁸ | Sujetos con ERC con FGe < 30 ml/min con FA no valvular y CHA2DS2-VASc ≥ 2 | Cierre OI (dispositivo WATCHMAN) vs AVK (INR 2-3) | Incidencia de hemorragias mayores y moderadas |
| NCT03446794 (WATCH-HD)/27-07-20/reclutando ¹³⁷ | Pacientes con FA no valvular y ERC en tratamiento con hemodiálisis | Cierre OI (dispositivo WATCHMAN) vs no intervención | Mortalidad, ictus y hemorragias |

AVK: antagonistas de la vitamina K; EP: embolismo pulmonar; FGe: filtrado glomerular estimado; HD: hemodiálisis; OI: orejuela izquierda.

Justificación. Son muy pocos los enfermos con ERC estadios 4 y 5 y FA incluidos en estudios controlados. Creemos, sin embargo, que estos pacientes pueden beneficiarse de la terapia anticoagulante. En un estudio observacional de sujetos con ECV, FA y diferentes estadios de ERC (n=1.966 con ERC estadio 4; n=478 con estadio 5) la warfarina reducía significativamente la mortalidad, la readmisión por infarto de miocardio y el ictus isquémico sin incremento del riesgo hemorrágico¹²⁵. Resultados similares se obtuvieron en otro estudio prospectivo observacional de 8.962 sujetos con FA y diferentes estadios de ERC, entre ellos 341 enfermos con FG < 30 ml/min/1,73 m² (86% con CHAD₂DS₂-VASc > 2)¹²⁶. La terapia con AVK se asociaba a menor mortalidad, menor incidencia de ictus isquémico y embolismo sistémico. Basalmente, el porcentaje de sujetos con elevado riesgo de sangrado (HAS-BLED ≥ 3) era más elevado en la ERC estadio 4 (38%) y 5 (52%) comparado con el 12% en estadio 3 y el 5% en estadio 2. Se observó beneficio clínico neto (BCN) (beneficio de la reducción del ictus isquémico frente al aumento de ictus hemorrágico). El BCN en los que tenían un FG < 30 ml/min/1,73 m² fue de 6,69 (IC 95%: 3,27-12,78)¹²⁶.

Estudios observacionales en sujetos con ERC estadios 4 y 5 y FA han comprobado que rivaroxabán y apixabán comparados con warfarina producen menos complicaciones hemorrágicas, sin diferencia en ictus isquémico ni en embolismo sistémico⁶⁷⁻⁶⁸. En un metaanálisis reciente de 43.850 pacientes con ERC estadios 4, 5 y 5D, en la mayoría de los que recibían anticoagulación oral por FA apixabán se asociaba a menor número de hemorragias mayores que warfarina (OR: 0,27; IC 95%: 0,07-0,95), sin diferencias en las complicaciones tromboembólicas¹²⁷.

Enfermos con enfermedad renal crónica 5D (diálisis)

En los enfermos con ERC tratados con diálisis y FA no valvular, con alto riesgo tromboembólico (CHAD₂DS₂-VASc ≥ 2 hombres, ≥ 3 mujeres), se considerará el tratamiento con anticoagulantes orales. Apixabán puede ofrecer ventajas frente a los AVK en caso de que el tiempo en rango terapéutico (TRT) sea bajo, existan calcificaciones vasculares o factores de riesgo de calcifilaxis.

Justificación. Ante la falta de estudios aleatorizados y los diversos resultados en eficacia y seguridad de la anticoagulación oral en pacientes con ERC y FA tratados con diálisis, hay mucha controversia en relación a su conveniencia. En estudios que incluían una elevada proporción de pacientes con bajo riesgo los AVK no producen beneficios significativos en la mortalidad ni en eventos tromboembólicos¹²⁸. Sin embargo, en los subgrupos de pacientes con ERC tratados con diálisis y elevado riesgo tromboembólico la warfarina producía un descenso significativo de la mortalidad y una reducción no significativa del objetivo compuesto de muerte/ictus/embolismo sistémico/hemorragias³⁷.

En la ERC tratada con AVK hay una sustancial reducción del TRT, lo que se asocia a eventos embólicos y hemorrágicos⁴⁰. Solo el 21% de los enfermos en diálisis tratados con warfarina tienen un TRT > 60%¹²⁹.

Un estudio observacional y un metaanálisis han demostrado que en sujetos con ERC tratados con diálisis y FA con elevado riesgo tromboembólico (CHAS > 5) apixabán se asociaba a mayor seguridad (menos hemorragias) y similar eficacia que warfarina^{69,70}.

Las calcificaciones coronarias y extracoronarias son muy prevalentes en los sujetos con ERC y se asocian a mortalidad CV¹³⁰. La proteína de matriz Gla inhibe la calcificación vascular, para cuya acción requiere su carboxilación vitamina K dependiente. La administración de AVK se asocia a efectos negativos arteriales y cardíacos, y a calcificaciones coronarias y extracoronarias¹³¹⁻¹³³.

La arteriopatía crónica calcificante (calcifilaxis) es un trastorno vascular poco frecuente pero potencialmente mortal. Las alteraciones del metabolismo fosfocálcico, la DM y el síndrome metabólico, entre otros, juntamente con el tratamiento con AVK, son factores de riesgo de calcifilaxis en pacientes con ERC en diálisis¹³⁴⁻¹³⁶.

Si, tras descartar contraindicaciones para anticoagular y consensuar con el paciente el tratamiento, se decide anticoagulación oral, apixabán es una opción terapéutica sin los inconvenientes y efectos deletéreos arriba señalados de los AVK. Apixabán ha sido incluido recientemente en las guías AHA/ACC/HRS como una opción razonable para pacientes con FA y alto riesgo tromboembólico con ERC estadios 5 y 5D⁵⁴.

Contraindicaciones para anticoagulación oral

En la ERC hay mayor riesgo de hemorragia. Cuando estos enfermos reciben terapia con anticoagulación oral ha de prestarse especial atención al tratamiento adecuado de todos los factores que potencian el sangrado (control adecuado de la presión arterial y de la anemia, entre otros). Se realizará terapia médica y/o quirúrgica de las causas tratables de hemorragias si las hubiera.

En casos de antecedentes de hemorragia cerebral o hemorragias recurrentes no tratables se evitará la anticoagulación oral. Las guías consideran como posible opción terapéutica el cierre de la orejuela izquierda (COI) en pacientes con FA y contraindicación clara para anticoagulación oral a largo plazo¹¹. No hay ensayos aleatorizados de COI en sujetos con ERC. En un estudio observacional de 1.014 sujetos incluidos en un registro multicéntrico de COI el análisis del subgrupo de 375 sujetos con ERC (estadios 3, 4 y 5) revela que el COI es un procedimiento seguro y eficaz en la reducción de ictus y del riesgo de hemorragia en estos enfermos¹¹⁹. En la actualidad se está realizando el ensayo clínico NCT03446794 (WATCH-HD), que estudiará en pacientes con ERC tratados con HD y FA no valvular de alto riesgo tromboembólico y hemorrágico, el efecto de la implantación del dispositivo WATCHMAN[®] para ocluir la orejuela izquierda sobre la mortalidad, ictus, embolismo sistémico y hemorragias mayores¹³⁷.

Conceptos clave

1. En la ERC hay una mayor prevalencia e incidencia de FA, que aumentan con el grado de la enfermedad renal. La presencia de FA en la ERC favorece el riesgo de ictus, de eventos CV y de mortalidad, y de deterioro progresivo de la función renal.
2. La anticoagulación oral con dicumarínicos en la ERC ligera-moderada (estadios 2-3) con FA produce un beneficio neto. Resultados derivados de estudios aleatorizados demuestran un mayor beneficio clínico neto de los

ACOD frente a warfarina en la FA no valvular con ERC ligera/moderada.

3. No hay estudios aleatorizados sólidos de la anticoagulación oral en estadios 4, 5 y 5D de ERC con FA. Estudios observacionales con warfarina en ERC estadio 5D han aportado resultados diversos. Con frecuencia los sujetos con ERC y FA tratados con dicumarínicos tienen un deficiente control de anticoagulación con disminución del tiempo en rango terapéutico y un mayor riesgo de hemorragia. Los AVK pueden favorecer las calcificaciones vasculares y son un factor de riesgo de calcifilaxis. Estudios observacionales sugieren que, en estadios 4, 5 y 5D, apixabán y rivaroxabán pueden ser más eficaces y/o seguros que warfarina.

Dado el mayor riesgo de hemorragia en la ERC, ha de prestarse especial atención al control de los factores de riesgo de sangrado (control adecuado de la presión arterial y de la anemia) y se realizará terapia médica y/o quirúrgica de las causas tratables de hemorragia. En casos de antecedentes de hemorragia cerebral o hemorragias recurrentes no tratables se evitará la anticoagulación oral y se considerará el cierre de la orejuela izquierda.

Varios ensayos aleatorizados actualmente en marcha con AVK, ACOD y cierre de la orejuela izquierda ayudarán a guiar las decisiones terapéuticas en los enfermos con FA no valvular y ERC estadio 5D.

4. La terapia con dicumarínicos, sobre todo en casos de ERC y valores supratrapéuticos de INR, puede asociarse a DRA (nefropatía por anticoagulantes). Este DRA aumenta el riesgo de ictus, de hemorragia y de deterioro progresivo de la función renal. Los ACOD también pueden producir nefropatía por anticoagulantes, sobre todo en sujetos con nefropatía subyacente.

Hay estudios observacionales que sugieren que, comparados con warfarina, los ACOD reducen el riesgo de DRA y de la generación-progresión de ERC en pacientes con FA.

En los enfermos con FA no valvular con frecuencia se observa deterioro de la función renal que se asocia a un aumento de eventos CV. Es importante la determinación periódica de la función renal (que se hará preferentemente usando el Ccreat. (C-G)) para hacer los adecuados reajustes de dosis de los ACOD que, en diferente proporción, se excretan por vía renal.

Conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>.
2. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Intern Suppl.* 2013;3:5-14, <http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2012.77>.

3. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2014;34:243-62, <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12455>.
4. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, Cheung M, Jadoul M, et al. Nomenclature for kidney function and disease: Executive summary and glossary from a kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) consensus conference. *Clin Nephrol*. 2020;94:1-10, <http://dx.doi.org/10.5414/CNP94001>.
5. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrologia*. 2018;38:606-15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2018.04.004>.
6. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:616-24, <http://dx.doi.org/10.1157/13107118>.
7. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123:2946-53, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982>.
8. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3816-22, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs416>.
9. Sanchez Perales C, Vázquez Sánchez T, Salas Bravo D, Ortega Anguiano S, Vázquez Ruiz de Castroviejo E. Atrial fibrillation in patients on haemodialysis in Andalusia. Prevalence, clinical profile and therapeutic management. *Nefrologia*. 2018;38:286-96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.09.003>.
10. Niu J, Shah MK, Perez JJ, Airy M, Navaneethan SD, Turakhia MP, et al. Dialysis modality and incident atrial fibrillation in older patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2019;73:324-31, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.09.011>.
11. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al., 2016 ESC Guidelines for management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
12. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Colterone, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation*. 2009;119:2545-52, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.844506>.
13. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: Reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:26-32, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.110.957100>.
14. Watanabe H, Watanabe S, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2009;158:629-36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.06.031>.
15. Deng H, Shantsila A, Xue Y, Bai Y, Guo P, Potpara TS, et al. Renal function and outcomes after catheter ablation of patients with atrial fibrillation: The Guangzhou atrial fibrillation ablation registry. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019;112:420-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2019.02.006>.
16. Park JW, Yang PS, Bae HJ, Yang SY, Yu HT, Kim TH. Five-year change in the renal function after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e013204, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.119.013204>.
17. Bansal N, Fan D, Hsu CY, Ordonez JD, Marcus GM, Go AS. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation*. 2013;127:569-74, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.123992>.
18. Li J, Solus J, Chen Q, Rho YH, Milne G, Stein CM, et al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010;7:438-44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.12.009>.
19. Vlassara H, Torreggiani M, Post JB, Zheng F, Uribarri J, Striker GE. Role of oxidants/inflammation in declining renal function in chronic kidney disease and normal aging. *Kidney Int Suppl*. 2009;114:S3-11, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.401>.
20. Providência R, Fernandes A, Paiva L, Faustino A, Barra S, Botelho A, et al. Decreased glomerular filtration rate and markers of left atrial stasis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiology*. 2013;124:3-10, <http://dx.doi.org/10.1159/000345434>.
21. Keller C, Katz R, Cushman M, Fried LF, Shlipak M. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: A cross-sectional analysis from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *BMC Nephrol*. 2008;9:9, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-9-9>.
22. Lau YC, Hardy LJ, Philippou H, Blann AD, Lip GY. Altered fibrin clot structure in patients with atrial fibrillation and worsening renal function. *Thromb Haemost*. 2016;116:408-9, <http://dx.doi.org/10.1160/th16-05-0361>.
23. Undas A, Kolarz M, Kopeć G, Tracz W. Altered fibrin clot properties in patients on long-term haemodialysis: Relation to cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2010-5, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm884>.
24. Nelson SE, Shroff GR, Li S, Herzog CA. Impact of chronic kidney disease on risk of incident atrial fibrillation and subsequent survival in Medicare patients. *J Am Heart Assoc*. 2012;4:e002097, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.112.002097>.
25. Bansal N, Fan D, Hsu CY, Ordonez JD, Go AS. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001303, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.114.001303>.
26. Bansal N, Xie D, Sha D, Appel LJ, Deo R, Feldman HI, et al. Cardiovascular events after new-onset atrial fibrillation in adults with CKD: Results from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:2859-69, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2018050514>.
27. Shih CJ, Ou SM, Chao PW, Kuo SC, Lee YJ, Yang CY, et al. Risks of death and stroke in patients undergoing hemodialysis with new onset atrial fibrillation: A competing-risk analysis of a nationwide cohort. *Circulation*. 2016;133:265-72, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018294>.
28. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Incidence and prediction of ischemic stroke among atrial fibrillation patients with end-stage renal disease requiring dialysis. *Heart Rhythm*. 2014;11:1752-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.06.021>.
29. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (rivaroxaban once-daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation) and ATRIA (anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation*. 2013;127:224-32, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128>.

30. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Fernández H, Gallego P, Valdés M, et al. Does chronic kidney disease improve the predictive value of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc stroke stratification risk scores for atrial fibrillation? *Thromb Haemost*. 2013;109:956-60, <http://dx.doi.org/10.1160/TH13-01-0054>.
31. Van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, Leufkens HG, van Staa TP. Comparative performance of ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc risk scores predicting stroke in patients with atrial fibrillation: Results from a national primary care database. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1851-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.033>.
32. 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, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>.
33. Riva N, Ageno W. Pros and cons of vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:178-87, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1544231>.
34. Potpara T, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:337-51, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2018.19>.
35. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2599-604, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02400311>.
36. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: A meta-analysis of observational studies. *Chest*. 2016;149:951-9, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-1719>.
37. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.051>.
38. Sánchez Soriano RM, Albero Molina MD, Chamorro Fernández CI, Juliá-Sanchís R, López Menchero R, del Pozo Fernández C, et al. Long-term prognostic impact of anticoagulation on patients with atrial fibrillation undergoing hemodialysis. *Nefrologia*. 2018;38:394-400, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.11.026>.
39. De Vriese AS, Caluwé R, Raggi P. The atrial fibrillation conundrum in dialysis patients. *Am Heart J*. 2016;174:111-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.01.010>.
40. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Staerk L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Effect of reduced renal function on time in therapeutic range among anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:752-3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.031>.
41. Proietti M, Lane DA, Lip GYH. Chronic kidney disease, time in therapeutic range and adverse clinical outcomes in anticoagulated patients with non valvular atrial fibrillation. Observations from SPORTIF trials. *E BioMedicine*. 2016;8:309-16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.04.013>.
42. Dreisbach AW, Japa S, Gebrekal AB, Mowry SE, Lertora JJ, Kamath BL, et al. Cytochrome P4502C9 activity in end-stage renal disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73:475-7, [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236\(03\)00015-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236(03)00015-8).
43. Cigarran GS, González Parra E, Cases Amenós A. Microbiota intestinal en la enfermedad renal crónica. *Nefrologia*. 2017;37:9-19, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.008>.
44. Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, Anderson AM, Crowley MR, Baird MF, et al. Warfarin dosing in patients with impaired kidney function. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:823-31, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.05.023>.
45. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:912-21, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008070802>.
46. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-45, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
47. Patel M, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
48. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1112500>.
49. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>.
50. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
51. 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 non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467-507, <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euv309>.
52. Belmar Vega L, de Francisco ALM, Bada da Silva J, Galván Espinoza L, Fernández Fresnedo G. New oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2017;37:244-52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.08.006>.
53. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albadalejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330-93, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.
54. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:104-32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>.
55. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, Clase CM, Deo R, Herzog CA, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: Conclusions from a kidney disease. Improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Eur Heart J*. 2018;39:2314-25, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy060>.
56. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker CC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32:2387-94, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr342>.
57. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial

- fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33:2821–30, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs274>.
58. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129:961–70, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628>.
 59. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation*. 2016;134:24–36, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361>.
 60. Zou R, Tao J, Shi W, Yang M, Li H, Lin X, et al. Meta-analysis of safety and efficacy for direct oral anticoagulation treatment of non-valvular atrial fibrillation in relation to renal function. *Thromb Res*. 2017;160:41–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres2017.10.013>.
 61. Del-Carpio MF, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL, et al. Meta-analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;117:69–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.09.046>.
 62. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD011373, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011373.pub2>.
 63. Feldberg J, Patel P, Farrell A, Sivarajahkumar S, Cameron K, Ma J, et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:265–77, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfy031>.
 64. Gu ZC, Kong LC, Yang SF, Wei AH, Wang N, Ding Z, et al. Net clinical benefit of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation and chronic kidney disease: A trade-off analysis from four phase III clinical trials. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9:410–9, <http://dx.doi.org/10.21037/cdt.2019.07.09>.
 65. De Vriese AS, Caluwé R, Pyfferoen L, de Bacquer D, de Boeck K, Delanote J, et al. Multicenter randomized controlled trial of vitamin K antagonist replacement by rivaroxaban with or without vitamin K2 in hemodialysis patients with atrial fibrillation: The Valkyrie study. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:186–96, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2019060579>.
 66. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015;131:972–9, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113>.
 67. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK, et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and severe kidney disease or undergoing hemodialysis. *Am J Med*. 2019;132:1078–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.04.013>.
 68. Schafer JH, Casey AL, Dupre KA, Staubes BA. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with advanced chronic kidney disease. *Ann Pharmacother*. 2018;52:1078–84, <http://dx.doi.org/10.1177/1060028018781853>.
 69. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE, He K, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138:1519–29, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418>.
 70. Kuno T, Takagi H, Ando T, Sugiyama T, Miyashita S, Valentin N, et al. Oral anticoagulation for patients with atrial fibrillation on long-term hemodialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:273–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.059>.
 71. Miao B, Sood N, Bunz TJ, Coleman CI. Rivaroxaban versus apixaban in non-valvular atrial fibrillation patients with end-stage renal disease or receiving dialysis. *Eur J Haematol*. 2020;104:328–35, <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.13383>.
 72. Haas S, Camm AJ, Bassand JP, Angchaisuksiri P, Cools F, Corbalan R, et al. Predictors of NOAC versus VKA use for stroke prevention in patients with newly diagnosed atrial fibrillation: Results from GARFIELD-AF. *Am Heart J*. 2019;213:35–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2019.03.013>.
 73. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC, et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: Insights from ROCKET AF. *Circulation*. 2016;134:37–47, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890>.
 74. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: A report of 9 cases. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:1121–6, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.04.024>.
 75. Martín Cleary C, Moreno JA, Fernández B, Ortiz A, Parra EG, Gracia C, et al. Glomerular haematuria, renal interstitial haemorrhage and acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:4103–6, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq493>.
 76. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int*. 2011;80:181–9, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.44>.
 77. Piran S, Traquair H, Chan N, Robinson M, Schulman S. Incidence and risk factors for acute kidney injury in patients with excessive anticoagulation on warfarin: A retrospective study. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45:557–61, <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-018-1626-1>.
 78. de Aquino Moura KB, Behrens PMP, Piroli R, Sauer A, Melamed D, Varonese FV, et al. Anticoagulant-related nephropathy systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J*. 2019;12:400–7, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfy133>.
 79. Brodsky SV, Collins M, Park E, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy G, et al. Warfarin therapy that results in an international normalization ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2010;115:c142–6, <http://dx.doi.org/10.1159/000312877>.
 80. Ikeda M, Tanaka M, Shimoda S, Saita H, Nishikawa S, Shimada H, et al. Dabigatran induced anticoagulant-related nephropathy with undiagnosed IgA nephropathy in a patient with normal baseline renal function. *CEN Case Rep*. 2019;8:292–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s13730-019-00410-7>.
 81. Escolí R, Santos P, Andrade S, Carvalho F. Dabigatran-related nephropathy in a patient with undiagnosed IgA nephropathy. *Case Report Nephrol*. 2015;2015:298261, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/298261>.
 82. Moeckel GW, Luciano RL, Brewster UC. Warfarin-related nephropathy in a patient with mild IgA nephropathy on dabigatran and aspirin. *Clin Kidney J*. 2013;6:507–9, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sft076>.
 83. Kalaitzidis RG, Duni A, Liapis G, Balafa O, Xiromeriti S, Rapsomanikis PK, et al. Anticoagulant-related nephropathy: A case report and review of the literature of an increasingly recognized entity. *Int Urol Nephrol*. 2017;49:1401–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-017-1527-9>.

84. Li X, Cheung CY. Dabigatran causing severe acute kidney injury in a patient with liver cirrhosis. *CEN Case Rep*. 2019;8:125-7, <http://dx.doi.org/10.1007/s13730-019-00378-4>.
85. Fujino Y, Takahashi C, Mitsumoto K, Uzu T. Rivaroxaban-related acute kidney injury in a patient with IgA vasculitis. *BMJ Case Rep*. 2019;12, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-227756>, e227756.
86. Brodsky SV, Mhaskar NS, Thiruveedi S, Dhingra R, Reuben SC, Calomeni E, et al. Acute kidney injury aggravated by treatment initiation with apixaban: Another twist of anticoagulant-related nephropathy. *Kidney Res Clin Pract*. 2017;36:387-92, <http://dx.doi.org/10.23876/j.krcp.2017.36.4.387>.
87. Shafi ST, Negrete H, Roy P, Julius CJ, Sarac E. A case of dabigatran-associated acute renal failure. *WMJ*. 2013;112:173-5.
88. Patel S, Hossain MA, Ajam F, Patel M, Nakrani M, Patel J. Dabigatran-induced acute interstitial nephritis: An important complication of newer oral anticoagulation agent. *J Clin Med Res*. 2018;10:791-4, <http://dx.doi.org/10.14740/jocmr.3569w>.
89. Moreno JA, Sevillano A, Gutiérrez E, Guerrero-Hue M, Vázquez-Carballo C, Yuste C, et al. Glomerular hematuria: Cause or consequence of renal inflammation? *Int J Mol Sci*. 2019;20:2205, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20092205>.
90. Ware K, Brodsky P, Satooskar AA, Nadasdy T, Nadasdy G, Wu H. Warfarin-related nephropathy modeled by nephron reduction and excessive anticoagulation. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1856-62, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010101110>.
91. Ryan M, Ware K, Qamri Z, Satooskar A, Wu H, Nadasdy G, et al. Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: Direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:2228-34, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft380>.
92. Coughlin SR, Camerer E. PARticipation in inflammation. *J Clin Invest*. 2003;111:25-7, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI200317564>.
93. Sharma R, Waller AP, Agrawal S, Wolfgang KJ, Luu H, Shahzad K, et al. Thrombin-induced podocyte injury is protease-activated receptor dependent. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:2618-30, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016070789>.
94. Cunningham MA, Rondeau E, Chen X, Coughlin SR, Holdsworth SR, Tipping PG. Protease-activated receptor 1 mediates thrombin-dependent, cell media-ted renal inflammation in crescentic glomerulonephritis. *J Exp Med*. 2000;191:455-62.
95. Sharma R, Waller AP, Agrawal S, Wolfgang KJ, Luu H, Shahzad K, et al. Thrombin-induced podocyte injury is protease-activated receptor dependent. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:2618-30, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016070789>.
96. Bae JS, Kim YU, Park MK, Rezaie AR. Concentration dependent dual effect of thrombin in endothelial cells via Par-1 and Pi3 kinase. *J Cell Physiol*. 2009;219:744-51, <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.21718>.
97. Madhusudhan T, Wang H, Straub BK, Gröne E, Zhou Q, Shahzad K, et al. Cytoprotective signaling by activated protein C requires protease-activated receptor-3 in podocytes. *Blood*. 2012;119:874-83, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-07-365973>.
98. Rubio-Navarro A, Sanchez-Niño MD, Guerrero-Hue M, García-Caballero C, Gutiérrez E, Yuste C, et al. Podocytes are new cellular targets of haemoglobin-mediated renal damage. *J Pathol*. 2018;244:96-310, <http://dx.doi.org/10.1002/path.5011>.
99. Shin JI, Luo S, Alexander GC, Inker LA, Coresh J, Chang AR, et al. Direct oral anticoagulants and risk of acute kidney injury in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:251-2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.089>.
100. Chan YH, Yeh YH, See LC, Wang CL, Chang SH, Lee HF, et al. Acute kidney injury in Asians with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2272-83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.063>.
101. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2621-32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1087>.
102. Coleman CI, Kreutz R, Sood N, Bunz TJ, Meinecke AK, Erikson D, et al. Rivaroxaban's impact on renal decline in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A US marketscan claims database analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25, <http://dx.doi.org/10.1177/1076029619868535>, 1076029619868535.
103. Hernández AV, Bradley G, Khan M, Fratoni A, Gasparini A, Roman YM, et al. Rivaroxaban vs warfarin and renal outcomes in non-valvular atrial fibrillation patients with diabetes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020;6:301-7, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjqcco/qcz047>.
104. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC. On treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: Insights from ROCKET AF. *Circulation*. 2016;134:37-47, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890>.
105. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: An analysis from the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2481-93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.577>.
106. Ichikawa H, Shimada M, Narita M, Narita I, Kimura Y, Tanaka M, et al. Rivaroxaban, a direct factor Xa inhibitor, ameliorates hypertensive renal damage through inhibition of the inflammatory response mediated by protease-activated receptor pathway. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012195, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.119.012195>.
107. Wei FF, Trenson S, Verhamme P, Vermeer C, Staessen JA. Vitamin K-dependent matrix Gla protein as multifaceted protector of vascular and tissue integrity. *Hypertension*. 2019;73:1160-9, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12412>.
108. Townsend RR. Arterial stiffness in CKD: A review. *Am J Kidney Dis*. 2019;73:240-7, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.04.005>.
109. ClinicalTrials.gov. Factor XA — Inhibition in renal patients with non-valvular atrial fibrillation — observational registry (XARENO). NCT02663076 [consultado 21 Ene 2020].
110. Roldán V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernández S, Gallego P, Valdés M, et al. Renal impairment in a “real-life” cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding). *Am J Cardiol*. 2013;111:1159-64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.12.045>.
111. Andrade JG, Hawkins NM, Fordyce CB, Deyell MW, Er L, Djurdjev O, et al. Variability in non-vitamin K antagonist oral anticoagulants dose adjustment in atrial fibrillation patients with renal dysfunction: The influence of renal function estimation formulae. *Can J Cardiol*. 2018;34:1010-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2018.04.019>.
112. Manzano-Fernández S, Andreu-Cayuelas JM, Marín F, Orenes-Piñero E, Gallego P, Valdes M, et al. Comparación de las ecuaciones de filtrado glomerular estimado para determinar la posología de los nuevos anticoagulantes orales para pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp*

- Cardiol. 2015;68:497-504, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.06.027>.
113. Dowling TC, Wang ES, Ferrucci L, Sorkin JD. Glomerular filtration rate equations overestimate creatinine clearance in older individuals study on aging: Impact on renal drug dosing enrolled in the Baltimore longitudinal study on aging (BLSA). Impact on renal drug dosing. *Pharmacotherapy*. 2013;33:912-21, <http://dx.doi.org/10.1002/phar.1282>.
114. Clinical Trial Gov. Rivaroxaban compared to vitamin K antagonist upon development of cardiovascular calcification. NCT02066662 [consultado 3 May 2020].
115. Clinical Trials Gov. Compare Apixaban and Vitamin-K antagonists in patients with atrial fibrillation (AF) and end-stage kidney disease (ESKD) (AXADIA). NCT02933697 [consultado 3 May 2020].
116. Clinical Trials Gov. Trial to evaluate anticoagulation therapy in hemodialysis patients with atrial fibrillation (RENAL-AF). NCT02942407 [consultado 3 May 2020].
117. Clinical Trial Gov. Oral anticoagulation in haemodialysis patients (AVKDIAL). NCT02886962 [consultado 3 May 2020].
118. Clinical Trials Gov. Left atrial appendage occlusion vs. usual care in patients with atrial fibrillation and severe chronic kidney disease (WatchAFIB). NCT02039167 [consultado 3 May 2020].
119. Kefer J, Tzikas A, Freixa X, Shakir S, Gafoor S, Nielsen-Kudsk JE, et al. Impact of chronic kidney disease on left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2016;207:335-40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.01.003>.
120. Lip GY, Skjøth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1385-94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.044>.
121. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d124>.
122. Aguilar MI, O'Meara ES, Seliger S, Longstreth WT, Hart RG, Pergola PE, et al. Albuminuria and the risk of incident stroke and stroke types in older adults. *Neurology*. 2010;75:1343-50, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f73638>.
123. Meng L, Jeffrey SL, Kuo-Hsuan C, Hung-Wei L, Shen-Chih C, Bruce O, et al. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:4249, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c4249>.
124. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: The Swedish atrial fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2015;36:297-306, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu139>.
125. Carrero JJ, Evans M, Szummer K, Spaak J, Lindhagen L, Edfors R, et al. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA*. 2014;311:919-28, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.1334>.
126. Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P, Andres CR, Tailandier S, Halimi JH, et al. A prospective study of estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest*. 2014;145:1370-82, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-2103>.
127. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Tanawuttiwat T, Kaewput W, Pachariyanon P, Cheungpasitporn W. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with end-stage renal disease: Meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41:627-34, <http://dx.doi.org/10.1111/pace.13331>.
128. Van der Meersch H, de Bacquer D, de Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2017;184:37-46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.09.016>.
129. Yang F, Hellyer JA, Than C, Ullal AJ, Kaiser DW, Heidenreich PA, et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart*. 2017;103:818-26, <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309266>.
130. Cano-Megias M, Guisado-Vasco P, Bouarich H, Arriba de la Fuente G, Sequera Ortiz P, Alvarez Sanz C, et al. Coronary calcification as a predictor of cardiovascular mortality in advanced chronic kidney disease: A prospective long-term follow-up study. *BMC Nephrol*. 2019;20:188, <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-019-1367-1>.
131. Eggebrecht L, Prochaska JH, Schulz A, Arnold N, Jünger C, Göbel S, et al. Intake of vitamin K antagonists and worsening of cardiac and vascular disease: Results from the population-based Gutenberg Health Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008650, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.118.008650>.
132. Weijs B, Blaauw Y, Rennenberg RJ, Schurgers LS, Timmermans C, Pison L, et al. Patients using vitamin K antagonists show increased levels of coronary calcification: An observational study in low-risk atrial fibrillation patients. *Eur Heart J*. 2011;32:2555-62, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr226>.
133. Rennenberg RJ, van Varik BJ, Schurgers LJ, Karly Hamulyak, Cate HT, Leiner T, et al. Chronic coumarin treatment is associated with increased extracoronary arterial calcification in humans. *Blood*. 2010;115:5121-3, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-01-264598>.
134. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med*. 2018;378:1704-14, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1505292>.
135. Fernández M, Morales E, Gutierrez E, Polanco N, Hernández E, Merida E, et al. Calciphylaxis: Beyond CKD-MBD [Calciphylaxis: más allá de CKD-MBD]. *Nefrología*. 2017;37:501-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.02.006>.
136. Fernández E. La arteriopatía calcificante urémica (calciphylaxis) en el contexto del síndrome metabólico y la diabetes mellitus. *Perspectiva actual. Nefrología*. 2008;28:20-4.
137. Clinical Trials Gov. Left atrial appendage occlusion With WATCHMAN® device in patients with non-valvular atrial fibrillation and end-stage chronic kidney disease on hemodialysis. NCT03446794 (WATCH-HD) [consultado 27 Jul 2020].