

# **Enfermedad renal crónica y arritmias: conclusiones de la conferencia de controversias KDIGO**

Mintu P. Turakhia<sup>1\*</sup>, Peter J. Blankestijn<sup>2</sup>, Juan-Jesus Carrero<sup>3</sup>, Catherine M. Clase<sup>4</sup>, Rajat Deo<sup>5</sup>, Charles A. Herzog<sup>6</sup>, Scott E. Kasner<sup>7</sup>, Rod S. Passman<sup>8</sup>, Roberto Pecoits-Filho<sup>9</sup>, Holger Reinecke<sup>10</sup>, Gautam R. Shroff<sup>11</sup>, Wojciech Zareba<sup>12</sup>, Michael Cheung<sup>13</sup>, David C. Wheeler<sup>14</sup>, Wolfgang C. Winkelmayr<sup>15</sup>, and Christoph Wanner<sup>16\*</sup>, for Conference Participants<sup>†</sup>

<sup>1</sup>Stanford University School of Medicine, Veterans Affairs Palo Alto Health Care System, 3801 Miranda Ave, 111C, Palo Alto, CA 94304, USA; <sup>2</sup>Department of Nephrology, room F03.220, University Medical Center, P.O. Box 85500, 3508GA Utrecht, The Netherlands; <sup>3</sup>Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Nobels väg 12A, Box 281, 171 77 Stockholm, Sweden; <sup>4</sup>Department of Medicine and Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, St. Joseph's Healthcare, Marian Wing, 3rd Floor, M333, 50 Charlton Ave. E, Hamilton, Ontario L8N 4A6, Canada; <sup>5</sup>Section of Electrophysiology, Division of Cardiovascular Medicine, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, 3400 Spruce Street, 9 Founders Cardiology, Philadelphia, 19104 PA, USA; <sup>6</sup>Division of Cardiology, Department of Medicine, Hennepin County Medical Center and University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota and Chronic Disease Research Group, Minneapolis Medical Research Foundation, 914 S. 8th Street, S4.100, Minneapolis, 55404 MN, USA; <sup>7</sup>Department of Neurology, 3W Gates Bldg. Hospital of the University of Pennsylvania, 3400 Spruce St., Philadelphia, 19104-4283 PA, USA; <sup>8</sup>Northwestern University Feinberg School of Medicine and the Bluhm Cardiovascular Institute, 201 E. Huron St. Chicago, 60611 IL, USA; <sup>9</sup>School of Medicine, Pontificia Universidade Católica do Paraná, Rua Imaculada Conceição, 1155, 80220-901 Curitiba PR, Brazil; <sup>10</sup>Department für Kardiologie und Angiologie Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster, Germany; <sup>11</sup>Division of Cardiology, Hennepin County Medical Center, 701 Park Avenue, Minneapolis, 55415 MN, USA; <sup>12</sup>Heart Research Follow-up Program, Cardiology Division, University of Rochester Medical Center, Saunders Research Building, 265 Crittenden Blvd. CU 420653, Rochester, 14642 NY, USA; <sup>13</sup>KDIGO, Avenue Louise 65, Suite 11, 1050 Brussels, Belgium; <sup>14</sup>Centre for Nephrology, University College London, Rowland Hill Street, London NW3 2PF, UK; <sup>15</sup>Selzman Institute for Kidney Health, Section of Nephrology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, One Baylor Plaza, ABBR R705, MS: 395, Houston, 77030-3411 TX, USA; and <sup>16</sup>Division of Nephrology, Department of Medicine, University Hospital of Würzburg, Oberduerrbacherstr. 6 Würzburg D-97080, Germany

Received 13 October 2017; revised 18 December 2017; editorial decision 25 January 2018; accepted 27 January 2018; online publish-ahead-of-print 7 March 2018

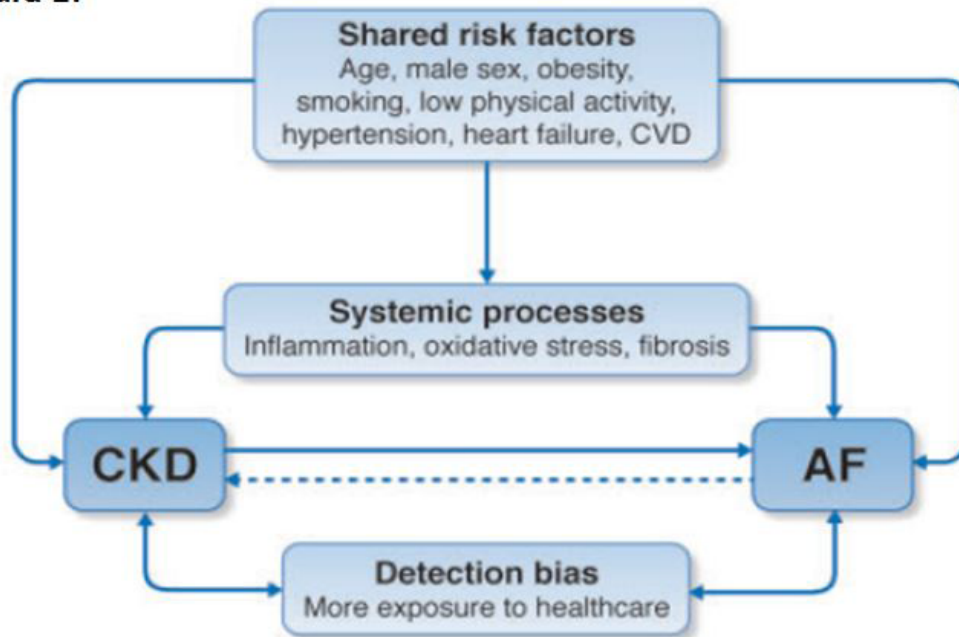
**Traducción: Dr. Eduardo Verde, Dra. Alejandra Muñoz de Morales**

## **Introducción**

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) están predispuestos a sufrir alteraciones del ritmo cardíaco, incluidas la fibrilación auricular (FA)/ flutter auricular, taquicardias supraventriculares, arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca (MSC). A pesar de que están disponibles diferentes opciones de tratamiento, incluyendo fármacos, dispositivos y

terapias intervencionistas, su utilización en el contexto de la ERC es complejo y limitado. Los pacientes con ERC y enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) han sido históricamente escasamente representados o excluidos en los estudios randomizados de estrategias de tratamiento de arritmias [1], aunque esta situación está cambiando [2]. Los documentos de consenso de diferentes sociedades cardiovasculares han

Figura 1:



**Relación entre la enfermedad renal crónica y la fibrilación auricular: factores de riesgo y resultados compartidos.** La enfermedad renal crónica y la fibrilación auricular comparten una serie de factores de riesgo y afecciones que promueven su incidencia, posiblemente a través de procesos sistémicos como la inflamación, el estrés oxidativo o la fibrosis. Está establecido que la enfermedad renal crónica aumenta la incidencia de fibrilación auricular y hay alguna evidencia que sugiere que la fibrilación auricular también aumenta la progresión de la enfermedad renal crónica. Al examinar la fuerza de estas asociaciones, reconocemos el impacto potencial del sesgo de detección en los estudios observacionales donde una exposición más frecuente a la atención médica probablemente provoque más hallazgos clínicos en esta población comórbida. FA, fibrilación auricular; ERC, enfermedad renal crónica; ECV, enfermedad cardiovascular.

identificado evidentes lagunas en el tratamiento de pacientes con ERC y alteraciones del ritmo cardiaco [3] [4] [5] [6] [7].

Para identificar los temas clave referentes a una óptima prevención, manejo y tratamiento de las arritmias y sus complicaciones en pacientes con enfermedad renal, KDIGO convocó, en octubre de 2016, una Conferencia Internacional y Multidisciplinaria de Controversias en Berlín (Alemania) titulada ERC y arritmias.

El programa y cuestiones debatidas están disponibles en la página web de KDIGO (<http://kdigo.org/conferences/ckd-arrhythmias/>; 13 de febrero de 2018).

### Fibrilación auricular e ictus en la enfermedad renal

#### Epidemiología

La fibrilación auricular constituye la arritmia sostenida más frecuente [8]. La ERC afecta al 10 % de los adultos en todo el mundo [9], y los pacientes

con ERC tienen un mayor riesgo de FA comparados con aquellos sin ERC (*Material suplementario online, Tabla S1*). La prevalencia de FA es elevada: se estima entre 16 – 21 % en pacientes con ERC no dependientes de diálisis [10] [11] [12] y entre el 15–40 % en pacientes en diálisis (*Material suplementario online, Tabla S1*) [13] [14] [15] [16] [17] [18]. La ERC y la FA comparten muchos factores de riesgo, dificultando discernir la contribución de los factores individuales a cada entidad o al pronóstico conjunto (Figura 1). Para los pacientes con ERC no dializados, parece existir una relación independiente entre la ERC y el riesgo de FA [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25], aunque dicha asociación no ha sido bien caracterizada a lo largo del espectro de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) y la proteinuria [13] [14] [26] [27]. En los Estados Unidos, tanto la incidencia como la prevalencia de FA están aumentando en la población en hemodiálisis [27] [28], lo cual puede explicarse por la avanzada edad de los pacientes, una mayor detección de esta entidad, y una mayor supervivencia

**Table 1** Evidence from randomized trial data regarding therapeutic anticoagulation on the basis of kidney function<sup>4,63,64</sup>

eCrCl (mL/min) <sup>a</sup>	Warfarin	Apixaban <sup>b</sup>	Dabigatran	Edoxaban <sup>c</sup>	Rivaroxaban
>95	Adjusted dose (INR 2–3)	5 mg b.i.d.	150 mg b.i.d.	60 mg QD <sup>d</sup>	20 mg QD
51–95	Adjusted dose (INR 2–3)	5 mg b.i.d.	150 mg b.i.d.	60 mg QD	20 mg QD
31–50	Adjusted dose (INR 2–3)	5 mg b.i.d. (eCrCl cut-off 25 mL/min)	150 mg b.i.d. or 110 mg b.i.d. <sup>e</sup>	30 mg QD	15 mg QD

**Tabla 1:** Evidencia de datos de ensayos aleatorizados con respecto a la anticoagulación terapéutica sobre la base de la función renal<sup>4,63,64</sup>

INR, razón internacional normalizada.

aAclaramiento de creatinina estimado de Cockcroft-Gault (eCrCl).

b Modificación de la dosis de Apixaban de 5 mg dos veces al día a 2,5 mg dos veces al día si el paciente tiene dos de los siguientes: creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dL, edad  $\geq 80$  años o peso corporal  $\leq 60$  kg. c En el estudio ENGAGE-AF TIMI 48, la dosis se redujo a la mitad en cualquiera de los siguientes casos: eCrCl de 30-50 ml / min, peso corporal  $\leq 60$  kg o uso concomitante de verapamilo o quinidina (inhibidores potentes de la glicoproteína P).

d Esta dosis no ha sido aprobada para su uso por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. en esta categoría de función renal.

después de sufrir eventos vasculares.

### Consecuencias de la fibrilación auricular en la enfermedad renal crónica

El riesgo de ictus es elevado tanto en los pacientes con ERC que no precisan diálisis [29] [30] [31] [32] como en los tratados con diálisis [29] [31] [33] (*Material suplementario online, Tabla S2*). De forma separada, tanto la ERC como la FA son factores de riesgo para el ictus, pero es desconocido si el significado pronóstico de marcadores de ERC y FA es independiente o interdependiente. La asociación entre FA y ERC podría ser bidireccional [21]. En la ERC, el riesgo ajustado de ictus con FA varía considerablemente en las diferentes subpoblaciones de ERC, desde el 4,2 % en mujeres en la población general [34], 1,3 en pacientes en diálisis [33] [35] y una asociación significativa (1,4) en unos estudios [36] y no significativa en otros [37] después del trasplante renal. Estas diferencias podrían deberse a un mayor riesgo competitivo de muerte en fases más avanzadas de la ERC [35], a un mayor riesgo basal de ictus en pacientes con ERC sin FA o a una mayor prevalencia de FA no diagnosticada.

La FA aumenta el riesgo de ERC incidente y de

progresión a ERCA [21] [38] [39] [40] (*Material suplementario online, Tabla S3*), e incrementa el riesgo de muerte en pacientes con ERC con o sin diálisis [13] [36] [41] [42]. Otras consecuencias relacionadas con la FA, incluyendo la insuficiencia cardiaca, la MSC, y el infarto agudo de miocardio (IAM), requieren más estudios. La contribución de la FA como mediador de ictus en la ERC, así como los subtipos de ictus observados, requiere igualmente un análisis adicional. El riesgo competitivo de muerte de la ERC podría reducir la importancia de la contribución de la FA al ictus, lo cual mitigaría la efectividad de algunas de sus estrategias de prevención [35].

### Índices de riesgo de ictus

El valor predictivo y la calibración de los índices predictivos de ictus CHADS<sub>2</sub> y el CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASc ha sido solo evaluados en pacientes en diálisis, en los cuales su comportamiento parece ser similar al de la población general [16] [33] [43] [44].

La inclusión de pacientes con ERC en los índices de riesgo para mejorar la predicción de ictus ha demostrado resultados variables. Añadiendo 2 puntos cuando el aclaramiento de creatinina es menor de 60 mL/min (llamado R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub>) se objetivó una mejora

en el denominado índice de mejoría de la reclasificación (NRI) pero no el denominado estadístico C (C-Statistic) en un gran estudio, utilizando validación externa [30], no mejorando ninguno de estos índices en otras series [45] [46]. El índice ATRIA, el cual incluye TFGe < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y la proteinuria, demostró mejoría del NRI y una mejora límite en el estadístico C, comparado con CHADS<sub>2</sub> y el CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASc en la validación externa [47], aunque el NRI no sería clínicamente significativo [48]. Por estas razones y el papel que juegan estos índices en la recomendación de anticoagulación oral (ACO) en los pacientes con ERC, sin tener en cuenta riesgos competitivos, CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASc sigue siendo el índice más comúnmente recomendado para la estratificación del riesgo [5] [49], habiendo demostrado los datos observacionales que valores de CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASc mayor o iguales a 2 se asocian con un beneficio en el tratamiento con ACO, incluso en la ERC [50].

## Índices de riesgo de sangrado

Los índices de riesgo de sangrado HAS-BLED, ORBIT, HEMORR<sub>2</sub>HAGES y ATRIA incluyen parámetros de ERC. Aunque el uso formal de estos índices de riesgo hemorrágico no ha sido recomendado por la mayoría de las guías de las sociedades profesionales [49] [51], el aumento del riesgo de sangrado con y sin OAC en la ERC está bien documentado y debe ser considerado en la toma de decisiones clínicas.

## Prevención del ictus y anticoagulación oral

Los mecanismos fisiopatológicos responsables del ictus/tromboembolismo en pacientes con ERC y FA son multifactoriales y pobremente entendidos. La precisa contribución de factores cardioembólicos versus no cardioembólicos no está clara. La FA podría ser causa directa del ictus cardioembólico, un marcador de riesgo de ictus isquémico, incluyendo los subtipos aterotrombóticos, y en raros casos, una consecuencia del ictus [52].

## Pacientes con enfermedad renal crónica con un aclaramiento de creatinina estimado entre 30 – 50 mL/min

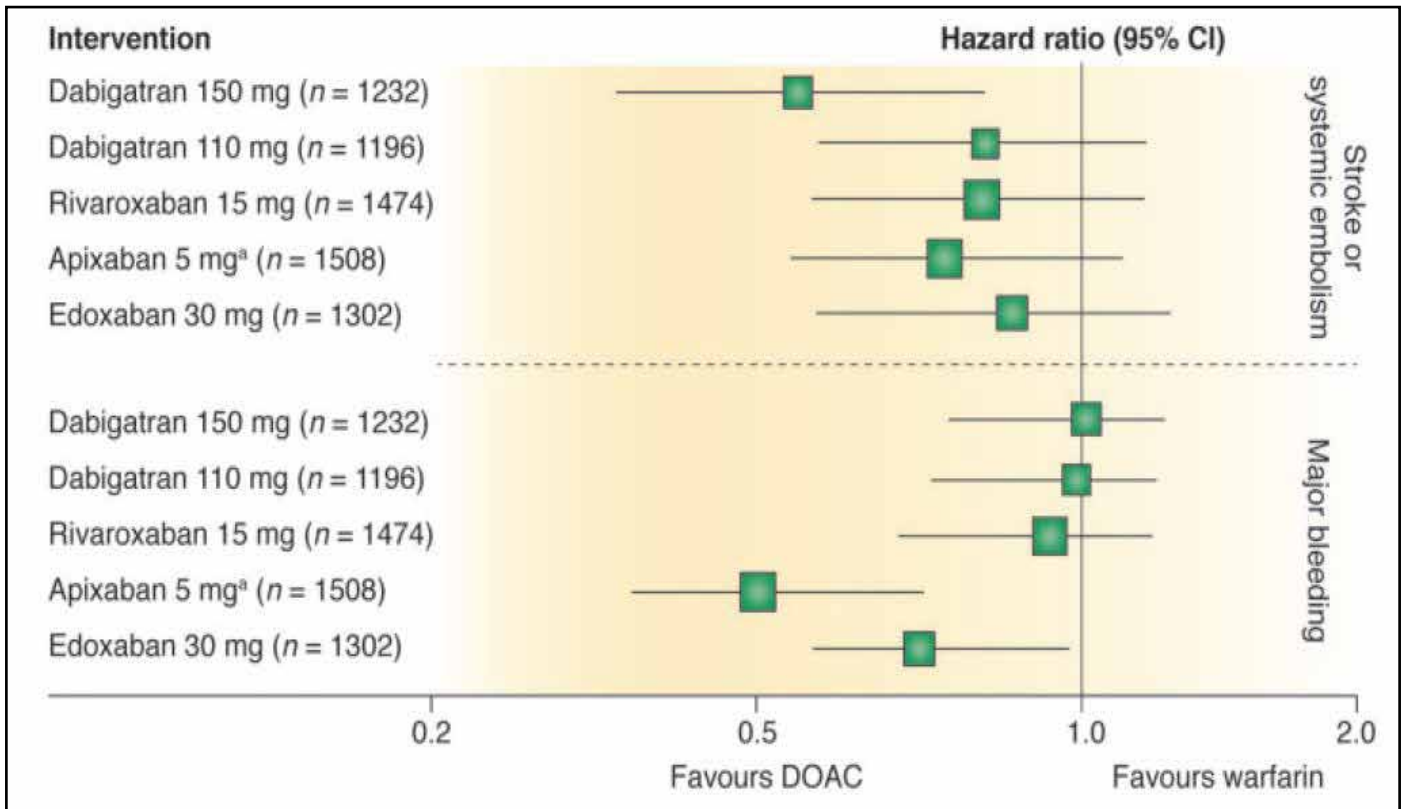
Los estudios randomizados y controlados pivotaes han establecido que los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) no son inferiores a la warfarina entre pacientes con aclaramiento de creatinina estimado por Cockcroft-Gault (ClCr) entre 30–50 mL/

min (para apixabán, 25–50 mL/min) [53] [54] [55] [56]. Sin embargo, no hay evidencia suficiente para recomendar un ACOD específico sobre cualquier otro en esta población, al no existir estudios comparativos entre ellos [57] [58] [59] [60] [61] [62] (Tabla 1). Las comparaciones indirectas no son válidas porque estos estudios diferían en los criterios de inclusión y en las definiciones de objetivos.

Aunque la eficacia (prevención de ictus y embolia sistémica) puede no ser inferior a la warfarina, el perfil de seguridad de los ACOD, en comparación con la warfarina, parece ser superior. En todos los estudios randomizados y controlados pivotaes, los ACOD se han asociado con una reducción significativa (aproximadamente 50 %) en el riesgo de hemorragia intracraneal en comparación con warfarina. Entre pacientes con CrCl entre 25 y 50 mL/min, el tratamiento con apixabán y edoxabán se asoció con un significativo menor riesgo de eventos hemorrágicos en comparación con warfarina (Figura 2) [63]. Aunque estos resultados no indican necesariamente la superioridad de apixabán y edoxabán en relación con otros ACOD, puede ser útil para los clínicos cuando se trata de pacientes con un alto riesgo de hemorragia o bajo tiempo de rango terapéutico (TRT) mientras reciben warfarina u otros antagonistas de la vitamina K (AVK).

## Enfermedad renal crónica estadios 4, 5 y 5D

En ausencia de datos de ensayos clínicos, los resultados de los estudios observacionales sobre la eficacia y la seguridad de la anticoagulación para la prevención del ictus en pacientes con ERC con CrCl <30 mL/min, que no están en diálisis, son contradictorios, como lo son para la ERC estadio 5D (Tabla 2) [65]. Existe una insuficiente evidencia de alta calidad para recomendar warfarina u otros AVK para la prevención del ictus en pacientes con ERC estadio 5D con FA, especialmente teniendo en cuenta los riesgos de sangrado, calcificaciones vasculares y arteriopatía urémica calcificante asociada al tratamiento con AVK [66]. Un metaanálisis de 56.146 pacientes con ERC estadio 5D con FA en el que se incluían 20 estudios de cohorte observacionales, demostró un aumento en el riesgo hemorrágico de todas las causas asociada a la terapia con AVK, sin reducción adecuada de ictus de cualquier causa o ictus isquémico [65]. Sin embargo, un análisis observacional bien diseñado de pacientes con IAM con FA del registro SWEDEHEART (2003



**Figura 2**

Eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos (ACOD) frente a warfarina en el subgrupo de pacientes con enfermedad renal crónica moderada de ensayos controlados aleatorios en fibrilación auricular. Comparación de las razones de riesgo y los intervalos de confianza del 95% para los resultados primarios de eficacia y seguridad de 150 mg y 110 mg de dabigatrán dos veces al día, 15 mg de rivaroxabán una vez al día, 5 mg de apixabán dos veces al día y 30 mg de edoxabán una vez al día. La enfermedad renal crónica se definió como un aclaramiento de creatinina estimado de 30 a 49 ml / min o de 25 a 49 ml / min para apixaban. Apixaban 2,5 mg dos veces al día si el paciente tenía dos de los siguientes: edad  $\geq$  80 años, peso corporal  $\leq$  60 kg o creatinina sérica  $\geq$  1,5 mg / dL. Reproducido de Qamar y Bhatt63 con permiso del editor.

– 2010) encontró que la terapia con AVK se asoció a un outcome compuesto de muerte, IAM e ictus isquémico, sin aumento del riesgo de hemorragia en todo el espectro de ERC [67]. El TRT en Suecia (> 75 %) probablemente contribuyó a estos hallazgos y ha sido difícil de replicar en estudios semejantes de otros sistemas de salud [68]. Un gran análisis del sistema sanitario de Estados Unidos encontró que la severidad de la ERC se asociaba con un TRT disminuido a pesar de una similar intensidad en la monitorización del INR [69]. Estos hallazgos sugieren que es más probable que el TRT sea bajo en la ERC y puede condicionar el aumento en el riesgo ictus y hemorragia en la ERC [70]. Asimismo, los AVK pueden condicionar hemorragias glomerulares subclínicas repetidas [71] o aceleración de las calcificaciones tisulares

o vasculares [72]. La FDA aprobó recientemente la utilización de dosis de 5 mg de apixabán dos veces al día (con ajuste de dosis) y rivaroxabán a dosis de 15 mg diarios en pacientes con ERC estadios 5 y 5D, así como dabigatrán 75 mg por vía oral dos veces al día para CrCle entre 15 – 30 mL/min. Esto se basa en limitados datos farmacocinéticos y farmacodinámicos sin datos de seguridad clínica [73] [74] [75] [76]. Los participantes en la Conferencia de Controversias sugieren considerar la dosis más baja de apixabán de 2,5 mg por vía oral dos veces al día en pacientes con ERC estadios 5 y 5D para reducir el riesgo de hemorragia hasta que se encuentren disponibles datos de seguridad clínica, un enfoque respaldado por un reciente estudio farmacocinético que compara las dos dosis [77]. Debe tenerse presente que muchos

pacientes con ERC probablemente se beneficiarían de todos modos de dicha reducción de dosis (aquellos con edad  $\geq 80$  años o con un peso corporal  $\leq 60$  Kg), obedeciendo al principio de “*primum non nocere*”, atendiendo a la falta de datos sobre eficacia y seguridad clínica (Tabla 2).

Los ensayos clínicos randomizados son particularmente necesarios para evaluar el uso de AVK en pacientes con ERC estadio 5D. Un ensayo clínico que evalúa los AVK versus no ACO está en curso

y Estados Unidos.

**Consideraciones pragmáticas sobre la utilización de anticoagulación oral en la enfermedad renal crónica**

En los estudios randomizados pivotaes de los ACOD las dosis se ajustaron a la función renal utilizando el CrCl<sub>e</sub> mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. Sin embargo, en la práctica clínica, son utilizados otros métodos para evaluar la TFG<sub>e</sub>. Dada la diversidad de

eCrCl (mL/min) <sup>a</sup>	Warfarin	Apixaban <sup>b</sup>	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
15–30	Adjusted dose for INR 2–3 could be considered	2.5 mg PO b.i.d. could be considered	Unknown (75 mg PO b.i.d.) <sup>c,d</sup>	30mg QD <sup>e</sup> could be considered	15 mg QD could be considered
<15 not on dialysis	Equipose based on observational data and meta-analysis	Unknown (2.5mg PO b.i.d.) <sup>c</sup>	Not recommended	Not recommended	Unknown (15 mg QD) <sup>c</sup>
<15 on dialysis	Equipose based on observational data and meta-analysis	Unknown (2.5mg PO b.i.d.) <sup>c</sup>	Not recommended	Not recommended	Unknown (15 mg QD) <sup>c</sup>

**Tabla 2: Categorías de enfermedad renal crónica que carecen de datos de ensayos clínicos aleatorizados sobre la utilidad de la anticoagulación (4,63,64)**

INR: razón internacional normalizada.

Dosificación de anticoagulantes orales directos (ACOD) basada únicamente en datos farmacocinéticos y farmacodinámicos limitados (no existen datos aleatorizados sobre eficacia o seguridad).

a: Aclaramiento de creatinina estimado de Cockcroft-Gault.

b: La dosis de Apixaban debe modificarse a 2,5 mg dos veces al día si el paciente tiene dos de los siguientes: creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg / dL, edad  $\geq 80$  años o peso corporal  $\leq 60$  kg.

c: Las dosis de DOAC enumeradas entre paréntesis son dosis que actualmente no tienen ningún dato clínico de seguridad o eficacia. Las dosis de ACOD apixabán 5 mg dos veces al día, rivaroxabán 15 mg una vez al día y dabigatrán 75 mg dos veces al día están incluidos en el etiquetado aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos basado en datos farmacocinéticos y farmacodinámicos de dosis limitadas sin datos de seguridad clínica. Sugerimos considerar la dosis más baja de apixaban 2,5 mg VO dos veces al día en ERC G5 / G5D para reducir el riesgo de hemorragia hasta que se disponga de datos de seguridad clínica.

d: Dabigatrán 75 mg disponible solo en EEUU.

e: La dosis se redujo a la mitad en cualquiera de los siguientes casos: CrCl estimado de 30-50 ml / min, peso corporal  $< 60$  kg o uso concomitante de verapamilo o quinidina (inhibidores potentes de la glicoproteína P).

(AVKDIAL, NCT02886962). No conocemos si los ACOD tienen ventajas frente a los ACO en pacientes con ERC estadio 5D con FA. Los estudios AXADIA (NCT02933697) y RENAL-AF (NCT02942407) que comparan apixabán frente a AVK en pacientes con ERCA están en periodo de reclutamiento en Alemania

los diferentes métodos de estimación de la función renal, parece razonable individualizar la dosis de ACOD atendiendo a cada uno de estos métodos [78] [79] [80]. Importantes preocupaciones han surgido sobre la seguridad clínica, principalmente el incremento en complicaciones hemorrágicas

	Dabigatran		Apixaban-Edoxaban-Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. $\geq 12$ or 24 h after last intake)			
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl $\geq 80$ mL/min	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 50–80 mL/min	$\geq 36$ h	$\geq 72$ h	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 30–50 mL/min <sup>a</sup>	$\geq 48$ h	$\geq 96$ h	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 15–30 mL/min <sup>a</sup>	No official indication	No official indication	$\geq 36$ h	$\geq 48$ h
CrCl $< 15$ mL/min	No official indication for use			
	There is no need for bridging with LMWH/UFH			

**Tabla 3: Recomendaciones para la interrupción del anticoagulante oral directo antes de procedimientos electivos, de acuerdo con el riesgo de sangrado de cualquier intervención de procedimiento específico (procedimientos de bajo riesgo frente a alto riesgo)**

Los valores en negrita se desvían de la regla de detención común de  $\geq 24$  h de bajo riesgo,  $\geq 8$  h de alto riesgo. El riesgo bajo se define como una frecuencia baja de sangrado y / o un impacto menor de un sangrado. El riesgo alto se define como una alta frecuencia de hemorragia y / o un impacto clínico importante. Adaptado de Heidbuchel et al.4

CrCl, aclaramiento de creatinina; DOAC, anticoagulante oral directo; HBPM, heparina de bajo peso molecular; UFH, heparina no fraccionada. a: Muchos de estos pacientes pueden estar tomando la dosis más baja de dabigatrán (110 mg dos veces al día) o apixaban (2,5 mg dos veces al día), o deben estar tomando la dosis más baja de rivaroxabán (15 mg una vez al día) o edoxabán (30 mg una vez al día). Dabigatrán 110 mg dos veces al día no ha sido aprobado para su uso por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU.

fatales y no fatales, tras las primeras prescripciones de dabigatrán y rivaroxabán, fuera de indicación, en pacientes con ERC estadio 5D [81] [82] [83].

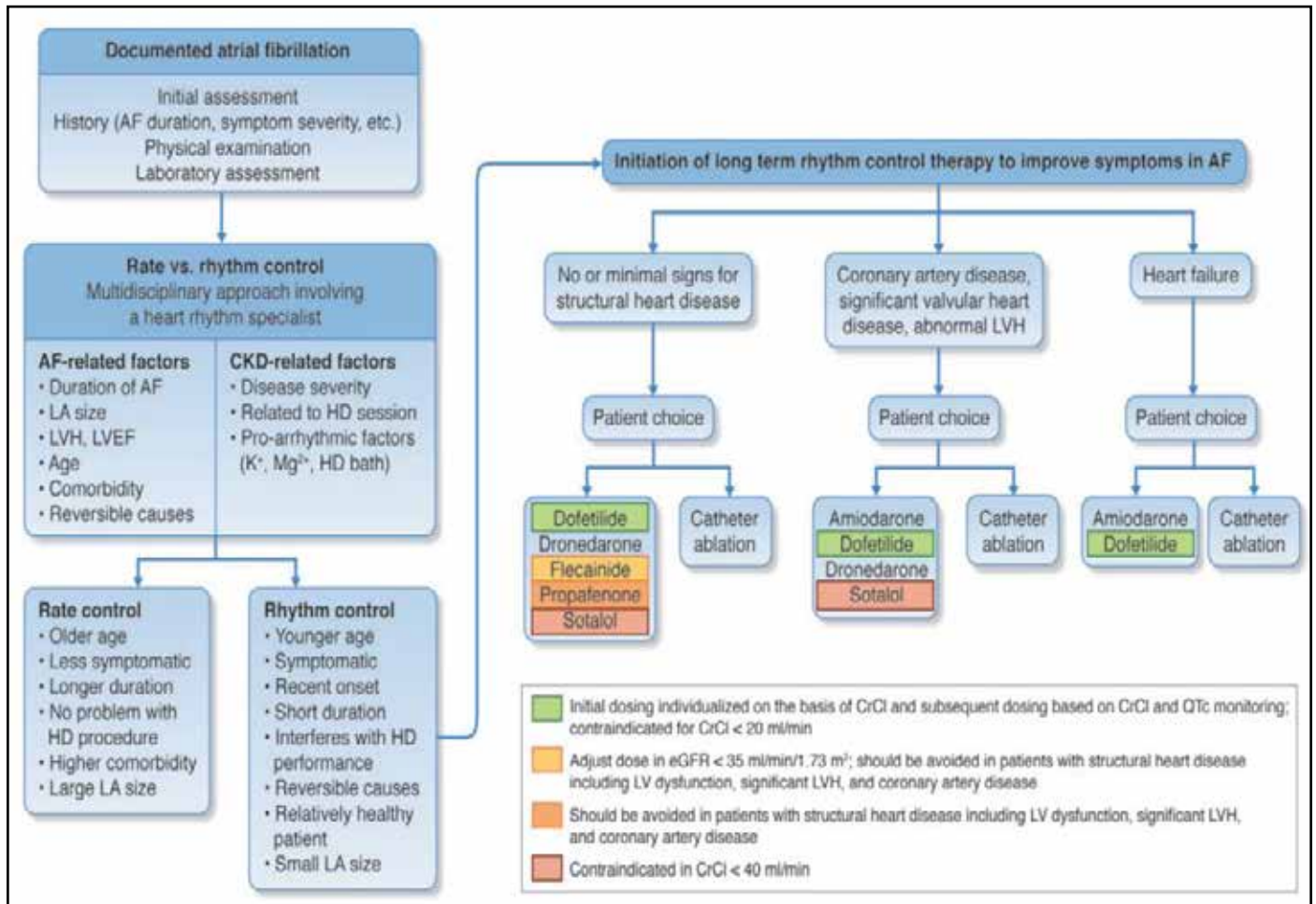
Es necesario establecer medidas centradas en la seguridad del paciente para guiar a los clínicos sobre la utilización de ACOD [85].

El trabajo multidisciplinar con comunicación activa entre nefrólogos, cardiólogos (o electrofisiólogos), médicos de atención primaria y, cuando sea posible, farmacólogos clínicos, puede ser útil para evaluar el riesgo-beneficio de cualquier decisión sobre la elección entre AVK o ACOD [5] [85].

Para los pacientes con ERC que reciben tratamiento con ACOD, se recomienda monitorizar periódicamente la función renal, porque la disminución de esta puede requerir el ajuste de la dosis [86]. No existen datos que nos indiquen la frecuencia óptima de monitorización de la función renal, pero puede ser clínicamente razonable evaluarla cada 6 a 12 meses (o al menos anualmente, atendiendo a las guías de las sociedades científicas) [5]. La frecuencia de dicha monitorización

se adaptará al grado de ERC, a su curso y al tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ACOD. Para todos los pacientes diagnosticados de ERC en tratamiento anticoagulante, se debe reevaluar anualmente los objetivos del tratamiento, debatiéndose los pros y contras de la terapia.

El manejo periprocedimiento o perioperatorio de los ACOD debe individualizarse atendiendo al fármaco y CrCle (Tabla 3) [4] [87]. Es necesario buscar estrategias que permitan reducir el riesgo de sangrado en pacientes con ERC estadio 5D tratados con anticoagulantes. En esta línea, se puede minimizar la heparina en diálisis, utilizar citrato para el sellado de los catéteres [88], considerar la profilaxis del sangrado gastrointestinal cuando esté indicada, debe implementarse un estricto control de la presión arterial y valorar la interrupción de agentes antiplaquetarios si es clínicamente razonable. Los protocolos de reversión de la anticoagulación están bien establecidos para la warfarina y para los AVK. Idarucizumab ha sido aprobado para revertir el dabigatrán, y andexanet



**Figura 3: Algoritmo para la toma de decisiones sobre control de frecuencia vs ritmo en la enfermedad renal crónica.** Sobre todo porque los pacientes con enfermedad renal crónica presentan muchas características específicas en cuanto a antecedentes, comorbilidades y preferencias personales, en cada paciente se debe tomar una decisión individualizada. Hay que tener en cuenta muchos aspectos: la duración de la fibrilación auricular, la gravedad de los síntomas, el aclaramiento renal (riesgo de toxicidad, dializabilidad) y las posibles contraindicaciones de los fármacos antiarrítmicos por cardiopatía estructural, muy frecuente en estos pacientes (como hipertrofia ventricular izquierda, fracción de eyección reducida, enfermedad arterial coronaria obstructiva). Además, los efectos proarrítmicos (como la prolongación del intervalo QT) pueden ser pronunciados debido a los desequilibrios electrolíticos en la enfermedad renal crónica. La figura sugiere un algoritmo que presenta los criterios más relevantes que deben incorporarse en un proceso multidisciplinario de toma de decisiones, incluido el nefrólogo tratante, un especialista en ritmo cardíaco y eventualmente también médicos de otras disciplinas. Es de destacar que, independientemente de la estrategia elegida, la anticoagulación oral siempre debe administrarse en las primeras etapas de la enfermedad renal crónica y al menos debe considerarse en las etapas avanzadas de la enfermedad renal crónica. FA, fibrilación auricular; ERC, enfermedad renal crónica; FE, fracción de eyección; eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; HD, hemodiálisis; LA, aurícula izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda. Adaptado en parte de Kirchhof et al.5

alfa ha sido desarrollado para revertir los agentes anti-Xa. Sin embargo, debemos conocer que los datos específicos son escasos en pacientes con ERC [89].

**Tratamiento antiagregante para la prevención del ictus por fibrilación auricular en la enfermedad renal crónica**

El ensayo AVERROES de aspirina vs apixabán, desarrollado en población general, en su mayoría



Drug	Protein binding	Elimination	Dialyzable	Dosing in CKD
Atenolol	5%	Excreted unchanged in urine	Yes	Dose may need to be reduced
Propranolol	>90%	Hepatic metabolism	No	Serum creatinine may increase, but no dose adjustment is needed
Bisoprolol	30%	50% excreted unchanged in urine	No	Dose may need to be reduced in advanced CKD
Metoprolol	12%	Hepatic metabolism	Yes	No dosage reduction needed
Carvedilol	99%	Mainly biliary and 16% urinary	No	Specific guidelines for dosage adjustments in renal impairment are not available; it appears no dosage adjustments are needed
Labetalol	50%	Inactive metabolites excreted in urine (5% unchanged) and bile	No	Dose reduction recommended in the elderly
Verapamil	90%	70% is excreted in the urine and 16% in faeces	No	Dose reduction by 20–25% if CrCl < 10 mL/min, not cleared by haemodialysis
Diltiazem	70–80%	2–4% unchanged drug excreted in the urine	No	Use with caution
Digoxin	20–30%	Main route of elimination is renal (closely correlated with the GFR) with 25–28% of elimination by non-renal routes	No	Dosage adaptation is required, monitoring of serum digoxin levels

**Tabla 4: Características de los fármacos antiarrítmicos para el control de la frecuencia en la enfermedad renal crónica**

Modificado de Potpara et al.101 y Weir et al.102 Datos de eliminación de metoprolol de Hoffman et al.103 Datos de unión a proteínas de labetalol de Drugbank.ca104 y datos de dializabilidad de datos in vitro de Daheb et al.105 Todos los demás datos de dializabilidad de Frishman. 106 ERC, enfermedad renal crónica; CrCl, aclaramiento de creatinina; TFG: tasa de filtración glomerular.

sin ERC, fue interrumpido precozmente debido a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular con aspirina, pero con riesgo de hemorragia similar en ambos grupos [90]. Sin embargo, no existen suficientes evidencias para recomendar un antiagregante plaquetario simple o doble terapia para la prevención del ictus / tromboembolismo en la FA entre pacientes con ERC estadios 4, 5 o 5D, incluso cuando la ACO se considera peligrosa. Del mismo modo, estos pacientes no deberían recibir terapia antiplaquetaria mientras toman anticoagulantes, a menos que haya una indicación secundaria (p. ej., la implantación reciente de un stent coronario). La duración de la terapia antiplaquetaria concomitante, simple o doble, en aquellos pacientes que reciben anticoagulantes debe minimizarse e individualizarse en función de factores clínicos y tipo de stent [91].

### **Oclusión de la orejuela izquierda en la enfermedad renal crónica**

Se cree que la orejuela auricular izquierda (OAI) es el lugar de formación de trombos para la mayoría de los ictus relacionados con la FA. La exclusión de la circulación de la OAI mediante un dispositivo no farmacológico para la prevención del ictus podría ser posiblemente una opción a valorar en situaciones de riesgo moderado a alto en la ERC, particularmente en aquellos pacientes con contraindicaciones a largo plazo para ACO. Los resultados de dos ensayos aleatorizados a cinco años utilizando el dispositivo de oclusión Watchman® demostraron una reducción en el riesgo de accidente cerebrovascular comparable a warfarina pero con reducción adicional de episodios hemorrágicos graves [92]. Sin embargo, la prevalencia o gravedad de la ERC no fue reportada y podría haber

sido infrarrepresentada. La mayoría de los pacientes que reciben el dispositivo en ensayos clínicos y en la práctica continúan en terapia antiagregante, doble o única, asociada con un mayor riesgo de hemorragia en la ERC. Asimismo, los pacientes enrolados no presentaban contraindicaciones. El registro de datos del Amplatzer Cardiac Plug, un dispositivo similar, ha mostrado resultados de seguridad comparables en pacientes con ERC versus aquellos con función renal normal [93]. Un ensayo aleatorizado de oclusión de OAI versus tratamiento con AVK en pacientes con ERC estadios 4 y 5 está en la actualidad en curso (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02039167>; 13 de febrero de 2018).

## Control de frecuencia versus control del ritmo de la fibrilación auricular

Las indicaciones para la estrategia de control del ritmo en la ERC reflejan las de la población general. La principal indicación basada en la evidencia para una estrategia de control del ritmo para la FA es la reducción de los síntomas, aunque muchos pacientes son asintomáticos [5] [49]. Los estudios randomizados más antiguos han demostrado que las estrategias de control de frecuencia y ritmo son equivalentes en relación a sus efectos sobre los riesgos de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y supervivencia [94] [95] [96] [97]. Los análisis retrospectivos han sugerido que el control del ritmo mediante la ablación proporciona resultados superiores, pero la evidencia es limitada. Independientemente de la estrategia que se siga, la anticoagulación debería ser también continuada atendiendo al riesgo de ictus (como lo indican los índices el CHADS<sub>2</sub> o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), a menos que esté contraindicado por otro motivo. Los factores adicionales que pueden favorecer los intentos de control del ritmo incluyen dificultad para lograr un control de frecuencia adecuado, pacientes jóvenes, miocardiopatía mediada por taquicardia, primer episodio de FA, FA que se precipita por una enfermedad o cirugía aguda, y la preferencia del paciente (Figura 3) [5] [49]. Los pacientes en hemodiálisis con inestabilidad hemodinámica debido a la FA durante las sesiones de diálisis pueden beneficiarse del control del ritmo. El impacto de su tratamiento sobre el pronóstico es desconocido [98]. En pacientes sin indicaciones claras para una estrategia de control del ritmo debería utilizarse, por defecto, una estrategia de control de frecuencia. En la

población general, en pacientes con FA permanente y fracción de eyección preservada, un control de frecuencia no estricto (es decir, una frecuencia cardíaca en reposo <110 latidos por minuto) se ha demostrado ser equivalente a un control estricto para un objetivo combinado que incluya accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, muerte y necesidad de marcapasos o desfibrilador implantable (ICD) [99]. Ningún estudio randomizado controlado ha comparado específicamente el control de frecuencia vs control de ritmo o control de frecuencia estricto vs lábil en pacientes con ERC o ERCA. En un análisis post hoc del ensayo GUSTO III, donde se analizaba control de ritmo vs frecuencia, la estrategia de control no tuvo un impacto significativo en la mortalidad a corto o largo plazo, independientemente del estadio de la enfermedad renal [100].

## Consideraciones sobre el control de frecuencia

Deben señalarse algunas consideraciones especiales en la ERC, incluyendo la sintomatología y una propensión potencialmente mayor a desarrollar cardiomiopatía mediada por taquicardia, dada la elevada prevalencia de alteraciones estructurales cardíacas. Además, la farmacocinética y la dializabilidad de los fármacos indicados para el control de la frecuencia en la ERC debe ser tenido en cuenta (Tabla 4). Cuando la frecuencia ventricular no puede controlarse solo con terapias médicas, debe valorarse la ablación del nodo auriculoventricular y la implantación de marcapasos. Sin embargo, la alta tasa de complicaciones de los dispositivos transvenosos en los pacientes en hemodiálisis debe valorarse a la hora de tomar la decisión. Si los marcapasos sin cables pudieran jugar un rol en esta situación debe ser todavía determinado.

## Consideraciones sobre el control del ritmo

La cardioversión eléctrica (CVE) es el método más utilizado para la restauración del ritmo en pacientes con FA persistente. Se ha evidenciado que la tasa de éxito de la CVE es similar independientemente de la función renal [108]. Sin embargo, el riesgo de recurrencia de FA aumenta a medida que la TFGe disminuye, aunque pacientes con ERC leve-moderada, en quienes se mantiene el ritmo sinusal, pueden experimentar una mejoría de la función renal [109]. La CVE por si sola es generalmente insuficiente para mantener el ritmo sinusal normal

Drug	Protein binding	Elimination	Dialyzable	Dosing in CKD	Special considerations in CKD
Flecainide	40%	35% excreted unchanged in urine	No	Dose reduction if eGFR <35 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Do not use if significant structural heart disease present
Propafenone	95%	38-50% excreted in urine as active metabolites (1% unchanged)	No	Careful monitoring recommended (in hospital initiation if advanced CKD)	Do not use if significant structural heart disease present
Amiodarone	99%	No renal elimination	No	No dosage requirements; not dialyzable; many drug-to-drug interactions	
Dronedarone	98%	6% excreted in urine	Unlikely to be dialyzed	No dosage adaptation required in kidney failure	Do not use if EF <35% or recent CHF
Dofetilide	60-70%	80% renally excreted, as unchanged (80%) or inactive/minimally active metabolites	Unknown	Initial dose individualized on the basis of CrCl and subsequent dosing based on CrCl and QTc monitoring	Contraindicated for CrCl <20 mL/min
Sotalol	Not protein bound	70% excreted unchanged in urine	Yes—give maintenance dose after dialysis or supplement with 80 mg after HD	A relative contraindication in view of the risk of proarrhythmic effects; in rare and selected cases—dose to be halved or reduced to one quarter in CKD	A relative contraindication in view of the risk of proarrhythmic effects

**Tabla 5: Características de los fármacos antiarrítmicos para el mantenimiento del ritmo sinusal en la enfermedad renal crónica**

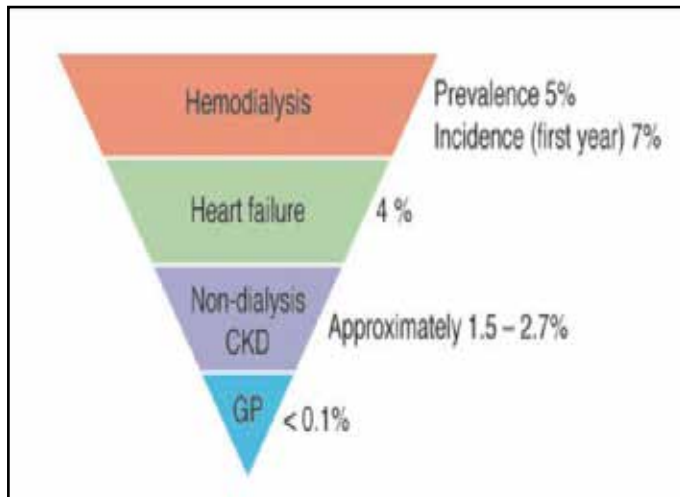
CHF, insuficiencia cardíaca congestiva; ERC, enfermedad renal crónica; CrCl, aclaramiento de creatinina; FE, fracción de eyección; eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; HD, hemodiálisis. Modificado de Potpara et al.<sup>101</sup> Datos de eliminación de propafenona de Drugbank.ca.<sup>110</sup> Datos de dializabilidad de Frishman.<sup>106</sup>

y habitualmente es necesario a largo plazo mantener tratamiento antiarrítmico o la ablación para el control del ritmo.

La utilización de fármacos antiarrítmicos para el control del ritmo se encuentra limitado en pacientes con ERC debido a la disminución del aclaramiento renal y el riesgo proarrítmico en individuos con cardiopatía estructural (Tabla 5). No se han evidenciado efectos negativos en la supervivencia con la amiodarona, el fármaco antiarrítmico más comúnmente utilizado para tratar la FA, independientemente de la TFGe, incluso en pacientes con ERCA [111]. Si los pacientes con ERC tratados con amiodarona tienen un mayor riesgo de toxicidad tisular se desconoce.

La ablación con catéter es más efectiva por si sola que las drogas antiarrítmicas para el mantenimiento del

ritmo sinusal. La seguridad y eficacia de la ablación en la ERC se evaluó en 21.091 ablaciones, en las cuales 1.593 casos (7,6 %) tenían ERC y 60 estaban en diálisis [112]. Entre los pacientes seleccionados para la ablación, aquellos con y sin ERC tuvieron tasas similares de complicaciones posteriores al procedimiento y posterior hospitalización por FA, CVE y ablación repetida, aunque los pacientes con ERC fueron más frecuentemente reingresados por insuficiencia cardíaca. Un metaanálisis de cuatro estudios de ablación de venas pulmonares por radiofrecuencia en pacientes con ERC mostró un riesgo casi dos veces mayor de recurrencia de la FA, posiblemente como resultado de los mayores volúmenes auriculares izquierdos preablación, lo cual podría servir como un marcador de desencadenantes



**Figure 4**

Tasas anuales de muerte súbita cardiaca. CKD: enfermedad renal crónica. GP: población general

no dependientes de venas pulmonares [113]. En un estudio de pacientes con ERC sometidos a ablación por criobalón, los pacientes con ERC estadio 3 tuvieron tasas significativamente más altas de recurrencia de FA en comparación con aquellos con ERC estadio 1 y 2 [114]. No se describieron casos de nefrotoxicidad por contraste. En general, mantenimiento del ritmo sinusal a través de la ablación se asocia con una mejoría de la TFGe, mientras que el fracaso del procedimiento se relaciona con deterioro de la TFGe [115].

La ablación de la FA puede proporcionar beneficios de supervivencia en el escenario de pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) reducida e insuficiencia cardíaca. Un estudio randomizado de ablación con catéter en comparación con el tratamiento estándar en FA y FEVI < 35 %, demostró recientemente una mejoría en la supervivencia asociada con la ablación [116] [117] (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show / NCT00643188>; 13 de febrero de 2018).

En contraste con la FA, la ablación por radiofrecuencia para el control del ritmo en el flutter auricular debe considerarse como terapia de primera línea en la ERC, dado el alto éxito y las bajas tasas de complicaciones de la ablación. Los pacientes con ERC tienen un mayor riesgo a largo plazo de FA después de la ablación del flutter auricular y podrían requerir monitorización a largo plazo para evaluar las recurrencias de FA, especialmente si se considera la retirada de la anticoagulación [118].

### Modificaciones del estilo de vida

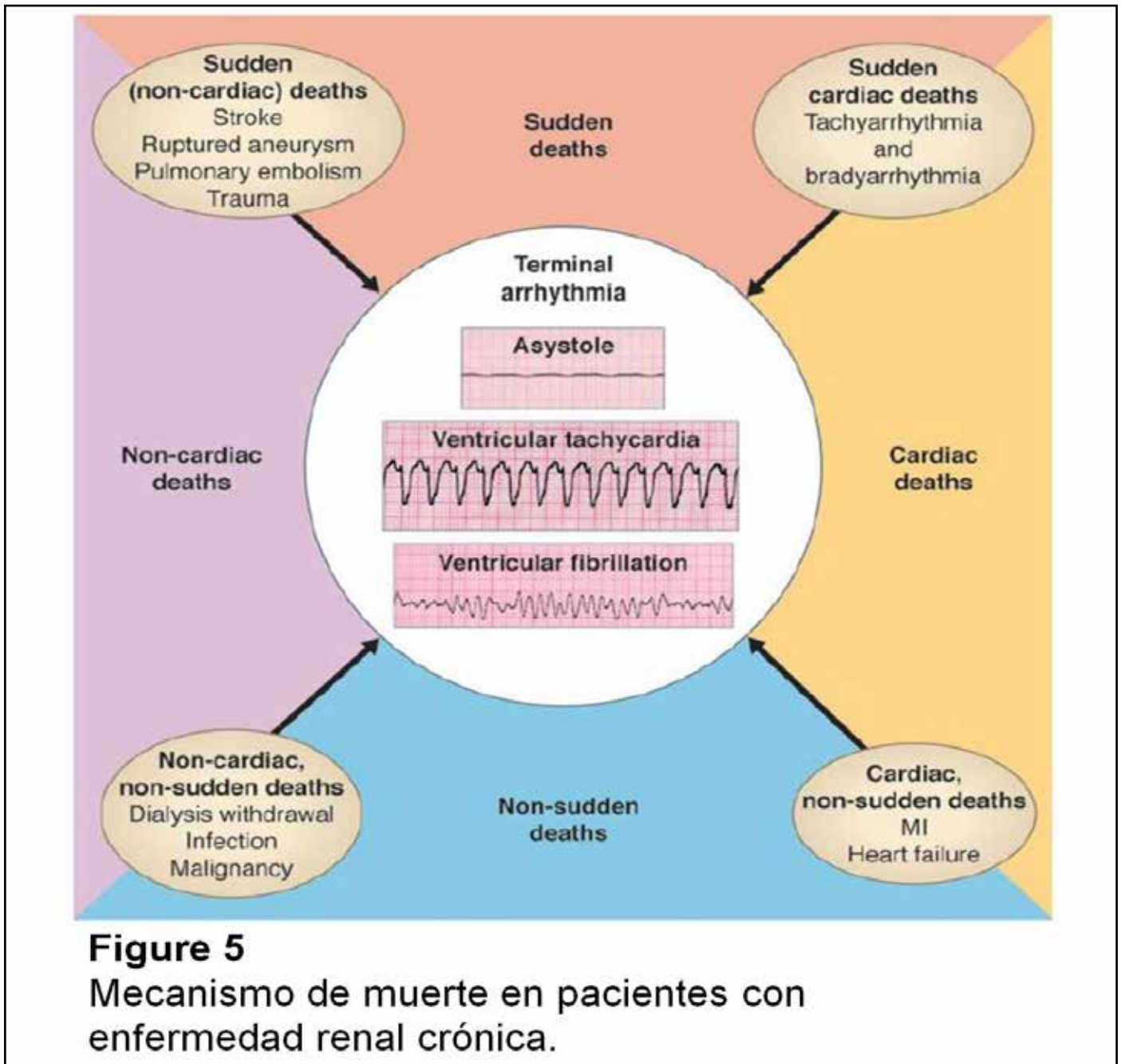
La pérdida de peso y el ejercicio pueden reducir el riesgo de FA en la población general [119] [120], al igual que el tratamiento para la apnea obstructiva del sueño [121] [122]. Los pacientes en hemodiálisis tienen cuatro veces más riesgo de trastornos respiratorios del sueño en comparación con los pacientes control macheados por edad, sexo, raza e índice de masa corporal [123] [124]. Sin embargo, en un estudio de pacientes mayores en los Estados Unidos, estos trastornos no fueron asociados con FA en la población en hemodiálisis [125].

### Prevención de la muerte súbita cardiaca

#### Incidencia y etiología de la muerte súbita cardiaca en la población con enfermedad renal crónica y en la enfermedad renal crónica avanzada

Existe un mayor riesgo de MSC en la ERC (*Material complementario online, Tabla S4*) [126] [127] [128] [129] [130] [131] [132]. La MSC representa el 25–29 % de todas las causas de muerte en pacientes en hemodiálisis y alrededor del 30–35 % en pacientes incidentes en diálisis [133] [134] [135] [136] [137] [138] [139]. Recientes datos indican que, aunque las tasas de mortalidad de cualquier causa en población en hemodiálisis han ido disminuyendo, las de MSC siguen siendo las mismas, indicativas de un aumento de la proporción de pacientes que mueren a causa de esta patología [140]. El riesgo de muerte de cualquier causa es sustancialmente mayor en diálisis (15–20% a 1 año) que en pacientes con insuficiencia cardíaca o post-infarto (3–8% al año) [140] [141] [142] [143]. El riesgo anual de MSC es mayor en la población de hemodiálisis en comparación con otras poblaciones (*Figura 4*): 5–7 % en pacientes en hemodiálisis; 4 % en pacientes con insuficiencia cardíaca; y 1,5–2,7 % en pacientes con ERC sin diálisis, comparable con la de pacientes post-infarto [126] [132] [136] [140] [142] [143] [144]. Se debe alentar a los nefrólogos para debatir los riesgos y posibles opciones terapéuticas en estos pacientes, animando a su participación en los ensayos clínicos.

Existen significativas lagunas de conocimiento en la comprensión de los mecanismos eléctricos y hemodinámicos subyacentes a la MSC (*Figura 5*). En un estudio retrospectivo de pacientes en hemodiálisis a quienes fue implantado un desfibrilador, el 80



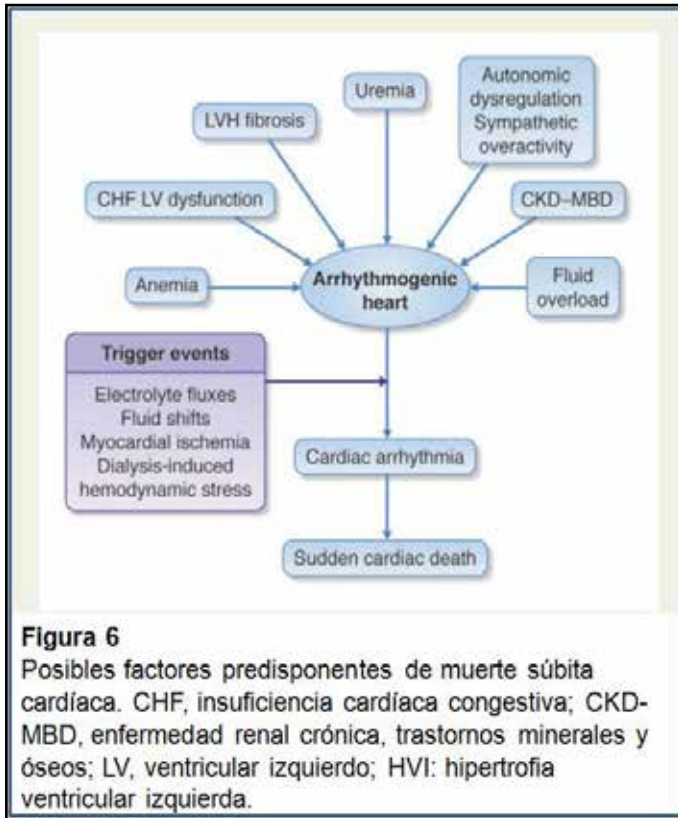
% de los paros cardíacos se registraron como taquiarritmias ventriculares (taquicardia ventricular o fibrilación ventricular) en comparación con un 20 % de bradiarritmias [145]. En un reciente estudio de monitorización electrocardiográfica continua, las bradiarritmias y la asistolia, en lugar de taquiarritmias ventriculares, fueron los principales determinantes de MSC en pacientes con ERCA [146].

Las definiciones de muerte súbita y MSC en pacientes con ERCA deben ser afinadas. La naturaleza inesperada de la muerte súbita debe ser enfatizada para evitar clasificaciones erróneas (*Material complementario online, Tabla S5*) propone definiciones pertinentes de

muerte súbita, MSC y paro cardíaco recuperado para pacientes con ERCA.

#### Factores de riesgo de muerte súbita cardíaca en pacientes con enfermedad renal crónica y en enfermedad renal crónica avanzada

Los mecanismos de la MSC en la ERC y en la ERCA incluyen anomalías fisiopatológicas de larga evolución que predisponen a condiciones arritmogénicas, así como mecanismos desencadenantes que pueden precipitar episodios arrítmicos (Figura 6). El papel de la isquemia miocárdica, los electrolitos, los cambios



de volumen con inestabilidad hemodinámica, la hipertrofia ventricular izquierda, la fibrosis y disfunción miocárdica, así como la desregulación autonómica e hiperactividad simpática pueden conducir a la MSC y necesitarán ser más profundamente evaluadas.

Se han identificado diversos factores de riesgo que predisponen a la MSC en pacientes con ERCA (*Material complementario online, Tabla S6*) y generalmente sus interacciones contribuyen a la MSC [136] [147]. Son necesarios futuros estudios para identificar los factores de riesgo específicos de MSC [7]. Dado que es difícil identificar factores de riesgo específicos de MSC en pacientes sin ERCA, se deberían tener en cuenta los factores de riesgo específicos de muerte cardíaca para evaluar intervenciones preventivas en pacientes con ERCA [148]. El principal enfoque debería centrarse en los factores de riesgo modificables como objetivos de la intervención (*Material complementario online, cuadro S6*) [147].

El papel de los biomarcadores modificables (definidos como pruebas de laboratorio que son medibles en sangre, orina o saliva) ha sido investigado en la estratificación del riesgo en la ERC y ERCA, siendo necesarios más estudios [149]. Las troponinas y los péptidos natriuréticos cerebrales podrían tener un valor aditivo y debe explorarse más a fondo su

papel en una evaluación de riesgos para la MSC [150] [151] [152] [153]. Existen muy pocos datos sobre la trascendencia pronóstica de las arritmias asintomáticas detectadas incidentalmente en la ERC y ERCA. La identificación de episodios de taquicardia ventricular no sostenida, extrasístoles ventriculares complejos frecuentes, bradiarritmias y pausas puede ser útil para identificar pacientes con riesgo de MSC [154]. Existen estudios en curso y planificados con dispositivos de monitorización electrocardiográfica continua (dispositivos implantables o parches externos de monitorización utilizados durante días o semanas) que proporcionarán datos sobre la incidencia y la importancia pronóstica de estas arritmias.

El síncope es otro importante y no infrecuente evento observado en pacientes con ERC y ERCA, pero su trascendencia pronóstica es incierta [155]. La pérdida transitoria de la conciencia debido a hipovolemia o hipotensión debe clasificarse como síncope y considerarse como tal para pronóstico y tratamiento.

### El papel de los desfibriladores en la prevención primaria y secundaria de la muerte súbita cardíaca en la enfermedad renal crónica avanzada

Los datos sobre la prevención secundaria de la terapia con desfibriladores implantables (ICD) indica algunos beneficios, pero se necesitan más estudios para evaluar el balance riesgo-beneficio a largo plazo referido a la mortalidad [7] [156] [157]. La prevención primaria con ICD está indicada en pacientes con FEVI  $\leq 35\%$ , aunque los datos relativos a su beneficio en pacientes con ERCA no son alentadores [158] con alto riesgo de complicaciones. Los pacientes con FEVI  $\leq 35\%$  representan el 10 – 15 % de los pacientes de diálisis [159] [160], pero no existen datos para la mayoría de los pacientes de diálisis con FEVI  $> 35\%$ . Los datos disponibles parecen sugerir que el beneficio de los ICD disminuye con la reducción de la TFGe, en relación con un alto riesgo de complicaciones, tal y como se comentó anteriormente [129] [161]. Estudios con desfibriladores subcutáneos, que carecen de hardware transvenoso, son necesarios ya que podrían asociarse con una menor incidencia de complicaciones y menor gravedad de las mismas, como las infecciones [162]. Los desfibriladores portátiles pueden proporcionar protección por un período limitado de tiempo de alto riesgo [145]. Son necesarias evaluaciones adicionales de los dispositivos indicados para bradiarritmias (incluidos marcapasos sin cables) [146].

## Homeostasis del potasio y su manejo en la enfermedad renal crónica y en diálisis

### Alteraciones electrolíticas y riesgo de eventos cardiovasculares o arrítmicos

Aunque falta una evidencia definitiva de causalidad, tanto la hiperkalemia como la hipokalemia se han asociado con un mayor riesgo de mortalidad de cualquier causa y de origen cardiovascular en pacientes con ERCA. En pacientes en hemodiálisis, cuando los valores de potasio sérico prediálisis (es decir, valores de potasio al inicio del procedimiento de hemodiálisis, de acuerdo con la práctica clínica) suben o bajan de 5 mEq/L, el riesgo de MSC aumenta [147]. Entre los pacientes incidentes en hemodiálisis, se han documentado tasas más altas de mortalidad y hospitalización inmediatamente después del periodo largo interdiálisis [163] [164]. Un factor que contribuye a ello puede ser la mayor sobrecarga de volumen seguida de un exceso ultrafiltración y fluctuaciones bruscas en las concentraciones de potasio sérico (*Material complementario online, Figura S1*) [165]. En contraste, la hipokalemia es más común en pacientes en diálisis peritoneal, asociándose con un mayor riesgo de muerte de cualquier causa, mortalidad cardiovascular e infecciosa en este subgrupo de pacientes [166].

### Opciones de tratamiento para mejorar la homeostasis de potasio

Los tratamientos de la hiperkalemia incluyen restricción dietética, corrección de la acidosis, aumento de la carga distal de sodio y diuréticos de asa. Por su parte, en el caso de la hipokalemia se podrían utilizar diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio [167]. Puede ser posible reducir la dosis o suspender los medicamentos que interfieren con la homeostasis del potasio, como los antiinflamatorios no esteroideos, sulfametoxazol-trimetoprim, inhibidores de la calcineurina y betabloqueantes no selectivos. Tratamientos farmacológicos para controlar la hiperkalemia incluyen las resinas de intercambio catiónico, como kalyxalato [168] y resincalcio [169]; la unión de potasio al patiromer [170]; y el ZS-9 (ciclosilicato de zirconio) [167]. Más allá del tratamiento de la hiperkalemia, estos agentes también podrían permitir utilizar en pacientes con ERC concomitantemente bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (BSRAA), posibilidad que

se está estudiando en la actualidad [167]. Asimismo, el patiromer, además de reducir el potasio sérico, se ha demostrado que reduce los niveles séricos de aldosterona en pacientes con ERC e hiperkalemia que toman BSRAA [171]. Otras preguntas importantes sobre los quelantes de potasio se relacionan con su seguridad y eficacia en pacientes trasplantados, pacientes con acidosis tubular renal tipo IV o pacientes que toman inhibidores de la calcineurina.

Los datos de tres ensayos clínicos han indicado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona aumenta el riesgo de hiperkalemia en pacientes con ERC [172] [173] [174]. Datos de metaanálisis han señalado que los mineralocorticoides pueden mediar la hiperpotasemia en pacientes sometidos a diálisis, pero son necesarios grandes ensayos para una mejor evaluación de este hecho y su significado clínico [175]. En pacientes con diabetes tipo 2, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (I-SGLT2) se han asociado con pequeños cambios electrolíticos y menor hiperkalemia en comparación con placebo, especialmente en pacientes que toman antihipertensivos que pueden interferir con la excreción de potasio [176].

### Dializado y parámetros de diálisis

Para los pacientes sometidos a hemodiálisis, tanto la concentración de potasio en el dializado como la programación semanal de la hemodiálisis se han relacionado con el riesgo de muerte súbita (*Figura 6*). Posibles factores de confusión, como la nutrición, el cumplimiento del tratamiento y las comorbilidades, no han sido completamente evaluados. Tampoco está claro si la presión venosa central, la hipervolemia e hipertensión pulmonar pueden predisponer a los pacientes a eventos arrítmicos. Tres estudios han señalado que concentraciones bajas de potasio en el baño de diálisis (<2 mEq/L) se asocian con una mayor incidencia de muerte súbita, especialmente cuando los valores séricos de potasio prediálisis son <5 mEq/L [147] [177] [178]. Para los pacientes con concentraciones séricas de potasio prediálisis > 5 mEq/L, los riesgos asociados con concentraciones bajas de potasio en el dializado no han sido estadísticamente significativas. En el estudio DOPPS, las tasas de mortalidad fueron similares entre los pacientes a los que se prescribieron 2 y 3 mEq / L de potasio en el dializado [179]. La rápida corrección rápida de la acidemia, concentraciones bajas de

**Tabla 6: Arritmias y enfermedad renal crónica: lagunas actuales de conocimiento y futuras recomendaciones de investigación**

- ¿Debería ser la FA un objetivo secundario de estudio en los futuros ensayos clínicos cardiovasculares en pacientes con ERC? Esto permitirá analizar la contribución de la FA sobre diversos aspectos clínicos (por ejemplo, deterioro cognitivo...).
- ¿Podemos mejorar la evaluación de riesgo en los pacientes con ERC / ERC 5D mediante el examen de factores de riesgo para ictus (por ejemplo, proteinuria) y sangrado (por ejemplo, proteinuria, disfunción plaquetaria, acceso vascular, anticoagulación en diálisis)
- Basados en la revisión de grandes estudios observacionales, ¿podemos determinar las combinaciones de factores de riesgo que predicen la MSC vs la muerte súbita no cardíaca y la muerte cardíaca vs la muerte de origen no cardíaco en pacientes con ERC / ERC 5D?
- ¿Existen factores de riesgo modificables (p. ej., ácidos grasos omega-3 de cadena larga) o terapias farmacológicas sobre la MSC que valga la pena investigar?
- ¿Cuál es la incidencia y la importancia pronóstica del síncope en pacientes en diálisis (en modalidades convencionales o noveles) y de la hipotensión transitoria, hipovolemia, y bradicardia durante y fuera de las sesiones de diálisis?
- ¿Juegan un papel los biomarcadores (por ejemplo, troponinas, BNP) y los marcadores de desregulación autónoma y de hiperactividad simpática en la predicción de la muerte cardíaca y de la MSC? ¿Tienen importancia pronóstica las arritmias detectadas incidentalmente?
- ¿Podemos utilizar en los pacientes en diálisis, técnicas de imagen modernas (por ejemplo, imágenes de resonancia magnética cardíaca con mapeo T1 y análisis de strain mediante ecocardiografía tanto durante la hemodiálisis como en el periodo interdialisis), monitorización electrocardiográfica continua y biomarcadores emergentes para determinar la predisposición a la MSC?
- Dado que los pacientes con ERC estadio 5D tienen un menor TRT (a pesar de la intensidad de su monitorización) que puede contribuir a un mayor riesgo de hemorragia, ¿cuál es la evidencia con respecto al papel de TRT en la toma de decisiones y la transición a la terapia con ACOD en pacientes con TRT subóptimo?
- Las estimaciones de la función renal con TFGe y CrCle no son equivalentes y pueden generar importantes discrepancias de dosis con los ACOD. Tanto los participantes en la Conferencia como la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan el uso de la TFGe (sobre CrCle) en futuros ensayos, debido a la superioridad establecida en la estimación de la función renal y para conciliar la medida utilizada en la práctica clínica. Sin embargo, para la adopción de esta medida en futuros ensayos, reconocemos que sería necesario la aprobación de la TFGe como la medida estándar de estimación de la función renal por las agencias reguladoras.
- ¿Deberían considerarse mediciones seriadas de la función renal para determinar si la anticoagulación (por ejemplo, ACOD) está asociada con cambios en la función renal?
- ¿Altera el uso de heparina durante la hemodiálisis la relación riesgo-beneficio cuando se usa con la anticoagulación oral concomitante? ¿Hay datos de eficacia clínica o de seguridad que evalúen si el uso de eritropoyetina influye en la reducción de la incidencia de ictus con terapia anticoagulante?
- ¿Es útil el empleo de dispositivos oclusores de la orejuela izquierda en pacientes con ERC estadio 5D que ya tienen un alto riesgo de sangrado e infecciones endovasculares?
- ¿Cuál es el papel de los ACOD entre los pacientes portadores de trasplante renal? ¿Favorecen las interacciones farmacológicas a ciertos agentes sobre otros?
- ¿Es eficaz la terapia con desfibriladores implantables en la prevención primaria y secundaria de la MSC en la ERCA? Si es así, ¿cuál es su relación riesgo-beneficio? ¿Cuál es la utilidad de los marcapasos sin cables? Son necesarios futuros estudios que examinen los desfibriladores transvenosos, subcutáneos y portátiles en pacientes con ERC con FE > 35%, ya que representan el 90 % de los pacientes con ERCA.
- ¿Cuáles son los resultados a largo plazo del control de la frecuencia versus el control del ritmo en pacientes con ERC o en diálisis? ¿Qué debería guiar la selección del control de la frecuencia versus el control del ritmo en esta población de pacientes? Para el primero, ¿cuál es el control de frecuencia óptimo y cuáles son los agentes de control de frecuencia de elección? ¿Son útiles los marcapasos permanentes sin cables después de la ablación del nodo AV? Para el control del ritmo, ¿cuál es la relación riesgo-beneficio para la ablación frente a los fármacos antiarrítmicos?
- ¿Cuál es el escenario ideal para la ablación? Para los medicamentos antiarrítmicos, ¿existen ensayos comparativos para proporcionar información sobre seguridad, farmacocinética y eficacia de varios agentes (especialmente amiodarona)? ¿Existe una necesidad a largo plazo de anticoagulación oral en pacientes con control exitoso del ritmo?
- ¿Reduce el riesgo de MSC la individualización de la prescripción de diálisis (p. ej., en la concentración de electrolitos, monitorización estrecha de niveles de potasio o el manejo del volumen)? ¿Afectan clínicamente en los pacientes en hemodiálisis, los cambios en las concentraciones de otros electrolitos asociados con la predisposición arrítmica (como el magnesio)?



calcio en suero o en el dializado, y las altas tasas de ultrafiltración pueden contribuir al potencial arritmogénico del dializado bajo en potasio [147] [180]. En un estudio de 50 pacientes sometidos a diálisis tres veces por semana, el riesgo de MSC y el riesgo significativo de arritmias fueron mayores durante los descansos interdiálisis de 72 h frente a 48 h. No hubo análisis específicamente relacionados con los niveles de potasio en estos estudios [146]. Si reducir el intervalo entre las sesiones de hemodiálisis pudiera dar lugar a reducciones clínicamente significativas en los episodios de paro cardíaco y su relación con los niveles de potasio no está aclarado y justifica estudios futuros. Las concentraciones en el dializado de bicarbonato, calcio, magnesio y el ácido glutámico también son probablemente relevantes en el riesgo de eventos arrítmicos. Es posible que la individualización de los parámetros de diálisis pudiera reducir el riesgo de MSC, pero ello no está demostrado y sería logísticamente difícil de implementar en la práctica clínica.

## Control de líquidos durante la diálisis

Se ha asociado las tasas de ultrafiltración superiores a 10 mL/h/kg con una mayor probabilidad de hipotensión intradiálisis y riesgo de mortalidad [181]. El estrés hemodinámico durante la diálisis induce aturdimiento cardíaco, que con el tiempo puede progresar hacia el desarrollo de alteraciones permanentes en la función sistólica, con hibernación miocárdica y fibrosis [182]. Un análisis retrospectivo ha indicado que un mayor aumento de peso interdiálisis está asociado con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares [183]; por lo tanto, deben estudiarse aquellas estrategias que mitiguen el aumento de peso interdiálisis.

## Conclusión

Las personas con ERC tienen un mayor riesgo de FA en relación con aquellas sin ERC y un riesgo elevado de accidentes cerebrovasculares. Para prevenir los ictus en pacientes con CrCle 30–50 mL/min, los ACOD han demostrado no ser inferiores a la warfarina y tener un perfil de seguridad más favorable. Para pacientes con ERC estadio 5D con FA, no hay datos clínicos suficientes de eficacia y seguridad para recomendar rutinariamente el tratamiento con AVK en la prevención del ictus.

La evidencia de los más antiguos ensayos

clínicos randomizados indica que las estrategias farmacológicas de control de ritmo y frecuencia son equivalentes en términos de eficacia, referente al riesgo de insuficiencia cardíaca, ictus y supervivencia. Sin embargo, la ablación con catéter, que es superior al tratamiento farmacológico antiarrítmico para evitar la recurrencia de FA, tiene una seguridad comparable en la población con ERC y sin ERC. El papel de la ablación en la FA puede continuar evolucionando, particularmente en otras condiciones comórbidas como la insuficiencia cardíaca. Independientemente de si se aplica una estrategia de control de ritmo o frecuencia, la anticoagulación también debe prescribirse, atendiendo al riesgo de ictus, a menos que esté contraindicada.

El riesgo de MSC aumenta en pacientes con ERC y para aquellos con ERCA en diálisis, habiendo sido identificados varios factores que aumentan su riesgo. Son necesarios más estudios para identificar los factores de riesgo de MSC en pacientes con ERC no sometidos a diálisis. Para prevenir la MSC en la ERCA, la implantación de ICD en prevención primaria está indicada en pacientes con FEVI  $\leq 35$  %, aunque los datos sobre sus beneficios en estos pacientes no son alentadores. En prevención secundaria, los datos de referentes a los ICD indica algunos beneficios, pero son necesarios más estudios para evaluar la relación riesgo-beneficio a largo plazo en estos pacientes. Los datos disponibles parecen sugerir que el beneficio de esta terapia se reduce con la disminución de la TFGe. Para pacientes sometidos a hemodiálisis, tanto la concentración de potasio en el dializado como el esquema temporal semanal de las sesiones de hemodiálisis afecta el riesgo de muerte súbita. Si el acortamiento del periodo interdiálisis puede resultar clínicamente significativo en la reducción del riesgo de MSC aún no están claro, siendo precisos futuros estudios. Es posible que la individualización de los parámetros de diálisis pudiera reducir el riesgo de MSC, pero esto no se ha probado y sería logísticamente muy difícil de implementar.

Recientes guías clínicas incluyen detalles prácticos y científicos sobre el manejo de estas arritmias en la ERC [3] [4] [5] [6] [7] [85] [184]. Sin embargo, quedan evidentes lagunas de evidencia, que requerirán ensayos clínicos y, cuando no sea posible, potentes estudios observacionales. Hemos esbozado recomendaciones con la esperanza que futuras investigaciones pueden mejorar la base de evidencia en esta área (Tabla 6).

Un enfoque multidisciplinar es vital para comprender los mecanismos de las arritmias en la ERC, así como para evaluar tratamientos y mejorar la atención clínica. Nefrólogos y cardiólogos deben iniciar y proseguir conjuntamente el diseño y la realización de ensayos clínicos, así como el tratamiento individual de pacientes con ERC y FA.

### **MATERIAL SUPLEMENTARIO**

El material suplementario está disponible online en European Heart Journal.

### **REFERENCIAS**

1 Charytan D, Kuntz RE. The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. *Kidney Int* 2006;70:2021–2030.

2 Konstantinidis I, Nadkarni GN, Yacoub R, Saha A, Simoes P, Parikh CR, Coca SG. Representation of patients with kidney disease in trials of cardiovascular interventions: an updated systematic review. *JAMA Intern Med* 2016;176:121–124.

3 Boriani G, Savelieva I, Dan GA, Deharo JC, Ferro C, Israel CW, Lane DA, La Manna G, Morton J, Mitjans AM, Vos MA, Turakhia MP, Lip GY. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17:1169–1196.

4 Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. 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;17:1467–1507.

5 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina

R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.

6 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–2381.

7 Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck K-H, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793–2867.

8 Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr., Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837–847.

- 9 Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Kottgen A, Levey AS, Levin A. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382:158–169.
- 10 Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, Ojo A, Teal VL, Jensvold NG, Robinson NL, Dries DL, Bazzano L, Mohler ER, Wright JT, Feldman HI, Chronic Renal Insufficiency Cohort SG. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010;159:1102–1107.
- 11 Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, Harindhanavudhi T, Ayash H, Guglielmi KE, Lerma EV. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:173–181.
- 12 McManus DD, Corteville DC, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH. Relation of kidney function and albuminuria with atrial fibrillation (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol* 2009;104:1551–1555.
- 13 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;27:3816–3822.
- 14 Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK, Ellerbeck EF, Mukhopadhyay P, Spertus JA, Hou Q, Shireman TI. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int* 2012;81:469–476.
- 15 Genovesi S, Pogliani D, Faini A, Valsecchi MG, Riva A, Stefani F, Acquistapace I, Stella A, Bonforte G, DeVecchi A, DeCristofaro V, Buccianti G, Vincenti A. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:897–902.
- 16 Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, Kerr PG, Young EW, Robinson BM. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010;77:1098–1106.
- 17 Roy-Chaudhury P, Williamson DE, Tumlin JA, Charytan DM, Prakash K, Kher VK. Arrhythmic risk in patients with type II diabetes on hemodialysis: preliminary results from the Monitoring in Dialysis (MiD) Clinical Study. Abstract TH-PO805. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:275A.
- 18 Konigsbrugge O, Posch F, Antlanger M, Kovarik J, Klauser-Braun R, Kletzmayer J, Schmaldienst S, Auinger M, Zuntner G, Lorenz M, Grilz E, Stampfel G, Steiner S, Pabinger I, Saemann M, Ay C. Prevalence of atrial fibrillation and antithrombotic therapy in hemodialysis patients: cross-sectional results of the Vienna InVestigation of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients on HemoDialysis (VIVALDI). *PLoS One* 2017;12:e0169400.
- 19 Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Astor BC, Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:2946–2953.
- 20 Sandhu RK, Kurth T, Conen D, Cook NR, Ridker PM, Albert CM. Relation of renal function to risk for incident atrial fibrillation in women. *Am J Cardiol* 2012;109:538–542.
- 21 Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J* 2009;158:629–636.
- 22 Horio T, Iwashima Y, Kamide K, Tokudome T, Yoshihara F, Nakamura S, Kawano Y. Chronic kidney disease as an independent risk factor for new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients. *J Hypertens* 2010;28:1738–1744.
- 23 Shang W, Li L, Huang S, Zeng R, Huang L, Ge S, Xu G, Sun J. Chronic kidney disease and the risk of new-onset atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2016;11:e0155581.

24 Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepas KA, Pencina MJ, Moser CB, Sinner MF, Sotoodehnia N, Fontes JD, Janssens AC, Kronmal RA, Magnani JW, Witteman JC, Chamberlain AM, Lubitz SA, Schnabel RB, Agarwal SK, McManus DD, Ellinor PT, Larson MG, Burke GL, Launer LJ, Hofman A, Levy D, Gottdiener JS, Kaab S, Couper D, Harris TB, Soliman EZ, Stricker BH, Gudnason V, Heckbert SR, Benjamin EJ. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000102.

25 Deo R, Katz R, Kestenbaum B, Fried L, Sarnak MJ, Psaty BM, Siscovick DS, Shlipak MG. Impaired kidney function and atrial fibrillation in elderly subjects. *J Card Fail* 2010;16:55–60.

26 Liao JN, Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Chen SJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Incidence and risk factors for new-onset atrial fibrillation among patients with end-stage renal disease undergoing renal replacement therapy. *Kidney Int* 2015;87:1209–1215.

27 Goldstein BA, Arce CM, Hlatky MA, Turakhia M, Setoguchi S, Winkelmayer WC. Trends in the incidence of atrial fibrillation in older patients initiating dialysis in the United States. *Circulation* 2012;126:2293–2301.

28 Winkelmayer WC, Patrick AR, Liu J, Brookhart MA, Setoguchi S. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:349–357.

29 Providência R, Marijon E, Boveda S, Barra S, Narayanan K, Le Heuzey J-Y, Gersh BJ, Gonçalves L. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;114:646–653.

30 Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, Patel MR, Mahaffey KW, Halperin JL, Breithardt G, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Fox KA, Califf RM. ROCKET AF Steering Committee and Investigators.

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;127:224–232.

31 Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–635.

32 Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, Singer DE, Investigators AS. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009;119:1363–1369.

33 Wetmore JB, Ellerbeck EF, Mahnken JD, Phadnis M, Rigler SK, Mukhopadhyay P, Spertus JA, Zhou X, Hou Q, Shireman TI. Atrial fibrillation and risk of stroke in dialysis patients. *Ann Epidemiol* 2013;23:112–118.

34 Conen D, Chae CU, Glynn RJ, Tedrow UB, Everett BM, Buring JE, Albert CM. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2011;305:2080–2087.

35 Shih CJ, Ou SM, Chao PW, Kuo SC, Lee YJ, Yang CY, Tarng DC, Lin CC, Huang PH, Li SY, Chen YT. Risks of death and stroke in patients undergoing hemodialysis with new-onset atrial fibrillation: a competing-risk analysis of a nationwide cohort. *Circulation* 2016;133:265–272.

36 Lenihan CR, Montez-Rath ME, Scandling JD, Turakhia MP, Winkelmayer WC. Outcomes after kidney transplantation of patients previously diagnosed with atrial fibrillation. *Am J Transplant* 2013;13:1566–1575.

- 37 Findlay MD, Thomson PC, MacIsaac R, Jardine AG, Patel RK, Stevens KK, Rutherford E, Clancy M, Geddes CC, Dawson J, Mark PB. Risk factors and outcome of stroke in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2016;30:918–924.
- 38 Bansal N, Xie D, Tao K, Chen J, Deo R, Horwitz E, Hsu CY, Kallem RK, Keane MG, Lora CM, Raj D, Soliman EZ, Strauss L, Wolf M, Go AS, Study CRIC. Atrial fibrillation and risk of ESRD in adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1189–1196.
- 39 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;127:569–574.
- 40 O’Neal WT, Tanner RM, Efir JT, Baber U, Alonso A, Howard VJ, Howard G, Muntner P, Soliman EZ. Atrial fibrillation and incident end-stage renal disease: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Int J Cardiol* 2015;185:219–223.
- 41 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.
- 42 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;1:e002097.
- 43 Chan PH, Huang D, Yip PS, Hai J, Tse HF, Chan TM, Lip GY, Lo WK, Siu CW. Ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation with chronic kidney disease undergoing peritoneal dialysis. *Europace* 2016;18:665–671.
- 44 Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chung FP, Liao JN, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Incidence and prediction of ischemic stroke among atrial fibrillation patients with end-stage renal disease requiring dialysis. *Heart Rhythm* 2014;11:1752–1759.
- 45 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.
- 46 Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Fernandez H, Gallego P, Valdes M, Vicente V, Lip GY. Does chronic kidney disease improve the predictive value of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc stroke stratification risk scores for atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 2013;109:956–960.
- 47 Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, Reynolds K, Go AS. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000250.
- 48 Kerr KF, Wang Z, Janes H, McClelland RL, Psaty BM, Pepe MS. Net reclassification indices for evaluating risk prediction instruments: a critical review. *Epidemiology* 2014;25:114–121.
- 49 January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr., Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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 Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2246–2276.
- Google ScholarCrossref
- 50 Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. 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;64:2471–2482.
- 51 American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice

Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): 1S–70S, e1S–e801S.

Crossref

52 Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke* 2016;47:895–900.

53 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.

54 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.

55 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.

56 Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104.

57 Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2599–2604.

58 Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Reilly PA, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. 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;129:961–970.

59 Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paolini JF, Hankey GJ, Mahaffey KW, Patel MR, Singer DE, Califf RM. 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;32:2387–2394.

60 Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanos F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. 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;33:2821–2830.

61 Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, Paolasso E, De Caterina R, Husted S, O'donnell M, Yusuf S, Hart RG. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:429–435.

62 Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, Braunwald E. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation* 2016;134:24–36.

63 Qamar A, Bhatt DL. Anticoagulation therapy: balancing the risks of stroke and bleeding in CKD. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:200–202.

64 Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GY. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1452–1464.

65 Tan J, Liu S, Segal JB, Alexander GC, McAdams-DeMarco M. Warfarin use and stroke,

- bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016;17:157.
- 66 Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, Yoshida T, Abe T, Sato Y, Japanese Calciphylaxis Study G. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1580–1584.
- 67 Carrero JJ, Evans M, Szummer K, Spaak J, Lindhagen L, Edfors R, Stenvinkel P, Jacobson SH, Jernberg T. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 2014;311:919–928.
- 68 Szummer K, Gasparini A, Eliasson S, Arnlov J, Qureshi AR, Barany P, Evans M, Friberg L, Carrero JJ. Time in therapeutic range and outcomes after warfarin initiation in newly diagnosed atrial fibrillation patients with renal dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004925.
- 69 Yang F, Hellyer JA, Than C, Ullal AJ, Kaiser DW, Heidenreich PA, Hoang DD, Winkelmayr WC, Schmitt S, Frayne SM, Phibbs CS, Turakhia MP. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart* 2017;103:818–826.
- 70 Winkelmayr WC, Turakhia MP. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease: sins of omission or commission? *Jama* 2014;311:913–915.
- 71 Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, Bhatt UY, Hebert LA. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011;80:181–189.
- 72 Holden RM, Booth SL. Vascular calcification in chronic kidney disease: the role of vitamin K. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:522–523.
- 73 Kooiman J, van der Hulle T, Maas H, Wiebe S, Formella S, Clemens A, van Buren M, Janssen M, Rabelink TJ, Huisman MV. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran 75 mg b.i.d. in patients with severe chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2442–2444.
- 74 Dias C, Moore KT, Murphy J, Ariyawansa J, Smith W, Mills RM, Weir MR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 2016;43:229–236.
- 75 De Vriese AS, Caluwe R, Bailleul E, De Bacquer D, Borrey D, Van Vlem B, Vandecasteele SJ, Emmerechts J. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015;66:91–98.
- 76 Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, Wang J, Chang M, Zhang D, Song Y, Pursley J, Boyd RA, Frost C. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2016;56:628–636.
- 77 Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2241–2248.
- 78 Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr., Bennett WM, Decker BS, Eckardt KU, Golper T, Grabe DW, Kasiske B, Keller F, Kielstein JT, Mehta R, Mueller BA, Pasko DA, Schaefer F, Sica DA, Inker LA, Umans JG, Murray P. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney. Int* 2011;80:1122–1137.
- 79 Manzano-Fernández S, Andreu-Cayuelas JM, Marín F, Orenes-Piñero E, Gallego P, Valdés M, Vicente V, Lip GYH, Roldán V. Comparison of estimated glomerular filtration rate equations for dosing new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68:497–504.
- 80 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management

of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;3 (Suppl): 1–150.

Crossref

81 Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015;131:972–979.

82 Winkelmayr WC, Herzog CA, Montez-Rath ME, Chang TI, Chertow GM. Use of novel oral anticoagulants in patients with end-stage renal disease. *Hemodial Int* 2015;19:150–153.

83 Shroff GR. Renal function in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulants: the canaries in the coal mine. *JAMA Cardiol* 2016;1:375–376.

84 Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2779–2790.

85 Kirchhof P, Breithardt G, Bax J, Benninger G, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Brandes A, Brown H, Brueckmann M, Calkins H, Calvert M, Christoffels V, Crijns H, Dobrev D, Ellinor P, Fabritz L, Fetsch T, Freedman SB, Gerth A, Goette A, Guasch E, Hack G, Haegeli L, Hatem S, Haeusler KG, Heidbuchel H, Heinrich-Nols J, Hidden-Lucet F, Hindricks G, Juul-Moller S, Kaab S, Kappenberger L, Kespohl S, Kotecha D, Lane DA, Leute A, Lewalter T, Meyer R, Mont L, Munzel F, Nabauer M, Nielsen JC, Oeff M, Oldgren J, Oto A, Piccini JP, Pilmeyer A, Potpara T, Ravens U, Reinecke H, Rostock T, Rustige J, Savelieva I, Schnabel R, Schotten U, Schwichtenberg L, Sinner MF, Steinbeck G, Stoll M, Tavazzi L, Themistoclakis S, Tse HF, Van Gelder IC, Vardas PE, Varpula T, Vincent A, Werring D, Willems S, Ziegler A, Lip GY, Camm AJ. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2016;18:37–50.

86 Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, Schumacher H, Brueckmann M, Schirmer SH, Kratz MT, Yusuf S, Diener HC, Hijazi Z, Wallentin L. Changes in

renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2481–2493.

87 Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi J Jr., Ortel TL, Saxonhouse SJ, Spinler SA. 2017 ACC expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:871–898.

88 Janssen MJ, Huijgens PC, Bouman AA, Oe PL, Donker AJ, van der Meulen J. Citrate versus heparin anticoagulation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1228–1233.

89 Glund S, Stangier J, van Ryn J, Schmohl M, Moschetti V, Haazen W, De Smet M, Gansser D, Norris S, Lang B, Reilly P, Kreuzer J. Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:41–54.

90 Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–817.

91 Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423–2434.

92 Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, Horton RP, Buchbinder M, Neuzil P, Gordon NT, Holmes DR Jr. 5-year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF trials. *J Am Coll Cardiol*



2017;70:2964–2975.

93 Kefer J, Tzikas A, Freixa X, Shakir S, Gafoor S, Nielsen-Kudsk JE, Berti S, Santoro G, Aminian A, Landmesser U, Nietlispach F, Ibrahim R, Danna PL, Benit E, Budts W, Stammen F, De Potter T, Tichelbacker T, Gloekler S, Kanagaratnam P, Costa M, Cruz-Gonzalez I, Sievert H, Schillinger W, Park JW, Meier B, Omran H. Impact of chronic kidney disease on left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2016;207:335–340.

94 Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–1833.

95 Testa L, Biondi-Zoccai GG, Dello Russo A, Bellocchi F, Andreotti F, Crea F. Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2005;26:2000–2006.

96 Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:122–133.

97 Wyse DG. Rate control vs rhythm control strategies in atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:125–138.

98 Verde E, Perez de Prado A, Lopez-Gomez JM, Quiroga B, Goicoechea M, Garcia-Prieto A, Torres E, Reque J, Luno J. Asymptomatic intradialytic supraventricular arrhythmias and adverse outcomes in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:2210–2217.

99 Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate

control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363–1373.

100 Williams ES, Thompson VP, Chiswell KE, Alexander JH, White HD, Ohman EM, Al-Khatib SM. Rate versus rhythm control and outcomes in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: data from the GUSTO-III Trial. *Cardiol J* 2013;20:439–446.

101 Potpara TS, Jokic V, Dages N, Marin F, Prostran MS, Blomstrom-Lundqvist C, Lip GY. Cardiac arrhythmias in patients with chronic kidney disease: implications of renal failure for antiarrhythmic drug therapy. *Curr Med Chem* 2016;23:2070–2083.

102 Weir MA, Dixon SN, Fleet JL, Roberts MA, Hackam DG, Oliver MJ, Suri RS, Quinn RR, Ozair S, Beyea MM, Kitchlu A, Garg AX. beta-Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:987–996.

103 Hoffmann KJ, Regardh CG, Aurell M, Ervik M, Jordo L. The effect of impaired renal function on the plasma concentration and urinary excretion of metoprolol metabolites. *Clin Pharmacokinet* 1980;5:181–191.

104 <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00598> (13 February 2018).

105 Daheb K, Lipman ML, Hildgen P, Roy JJ. Artificial neural network modeling for drug dialyzability prediction. *J Pharm Pharm Sci* 2013;16:665–675.

106 Frishman WSD. Cardiovascular Pharmacotherapies. Minneapolis, MN: Cardiotext Publisher; 2011.

Google Scholar

107 Dasgupta A, Montalvo J, Medendorp S, Lloyd-Jones DM, Ghossein C, Goldberger J, Passman R. Increased complication rates of cardiac rhythm management devices in ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 2007;49:656–663.

108 Reinecke H, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Treszl A, Engelbertz C, Eckardt L, Kirchhof P, Wegscheider K, Ravens U, Meinertz T, Steinbeck G, Breithardt G, Afnet SG. Morbidity and treatment

- in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;87:200–209.
- 109 Schmidt M, Daccarett M, Rittger H, Marschang H, Holzmann S, Jung P, Bojanic D, Ketteler M, Brachmann J, Rieber J. Renal dysfunction and atrial fibrillation recurrence following cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:1092–1098.
- 110 <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01182> (13 February 2018).
- 111 Ullal AJ, Than CT, Fan J, Schmitt S, Perino AC, Kaiser DW, Heidenreich PA, Frayne SM, Phibbs CS, Turakhia MP. Amiodarone and risk of death in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the Retrospective Evaluation and Assessment of Therapies in AF study. *Am Heart J* 2015;170:1033–1041.
- 112 Ullal AJ, Kaiser DW, Fan J, Schmitt S, Than CT, Winkelmayr WC, Heidenreich PA, Piccini JP, Perez MV, Wang PJ, Turakhia MP. Safety and clinical outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:39–48.
- 113 Li M, Liu T, Luo D, Li G. Systematic review and meta-analysis of chronic kidney disease as predictor of atrial fibrillation recurrence following catheter ablation. *Cardiol J* 2014;21:89–95.
- 114 Yanagisawa S, Inden Y, Kato H, Fujii A, Mizutani Y, Ito T, Kamikubo Y, Kanzaki Y, Ando M, Hirai M, Shibata R, Murohara T. Impaired renal function is associated with recurrence after cryoballoon catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a potential effect of non-pulmonary vein foci. *J Cardiol* 2017;69:3–10.
- 115 Takahashi Y, Takahashi A, Kuwahara T, Okubo K, Fujino T, Takagi K, Nakashima E, Kamiishi T, Hikita H, Hirao K, Isobe M. Renal function after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2011;124:2380–2387.
- 116 Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bänsch D; CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417–427.
- 117 Marrouche NF, Brachmann J. Catheter ablation versus standard conventional treatment in patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation (CASTLE-AF)—study design. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:987–994.
- 118 Kwon CH, Kim J, Kim MS, Roh JH, Choi JH, Jo U, Lee WS, Kim YR, Nam GB, Choi KJ, Kim YH. Impact of impaired renal function on the incidence of atrial fibrillation following radiofrequency ablation of cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter. *Korean Circ J* 2015;45:473–478.
- 119 Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, Lorimer MF, Lau DH, Antic NA, Brooks AG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Sanders P. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2050–2060.
- 120 Lakkireddy D, Atkins D, Pillarisetti J, Ryschon K, Bommana S, Drisko J, Vanga S, Dawn B. Effect of yoga on arrhythmia burden, anxiety, depression, and quality of life in paroxysmal atrial fibrillation: the YOGA My Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1177–1182.
- 121 Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364–367.
- 122 Li L, Wang ZW, Li J, Ge X, Guo LZ, Wang Y, Guo WH, Jiang CX, Ma CS. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace* 2014;16:1309–1314.
- 123 Meyring-Wosten A, Zhang H, Ye X, Fuertinger DH, Chan L, Kappel F, Artemyev M, Ginsberg N, Wang Y, Thijssen S, Kotanko P. Intradialytic hypoxemia and clinical outcomes in patients on

- hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:616–625.
- 124 Unruh ML, Sanders MH, Redline S, Piraino BM, Umans JG, Hammond TC, Sharief I, Punjabi NM, Newman AB. Sleep apnea in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: comparison with matched controls from the Sleep Heart Health Study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3503–3509.
- 125 Tuohy CV, Montez-Rath ME, Turakhia M, Chang TI, Winkelman JW, Winkelmayr WC. Sleep disordered breathing and cardiovascular risk in older patients initiating dialysis in the United States: a retrospective observational study using medicare data. *BMC Nephrol* 2016;17:16.
- 126 Charytan DM, Lewis EF, Desai AS, Weinrauch LA, Ivanovich P, Toto RD, Claggett B, Liu J, Hartley LH, Finn P, Singh AK, Levey AS, Pfeffer MA, McMurray JJ, Solomon SD. Cause of death in patients with diabetic CKD enrolled in the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). *Am J Kidney Dis* 2015;66:429–440.
- 127 Deo R, Lin F, Vittinghoff E, Tseng ZH, Hulley SB, Shlipak MG. Kidney dysfunction and sudden cardiac death among women with coronary heart disease. *Hypertension* 2008;51:1578–1582.
- 128 Deo R, Sotoodehnia N, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Chonchol M, Kestenbaum B, Psaty BM, Siscovick DS, Shlipak MG. Cystatin C and sudden cardiac death risk in the elderly. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:159–164.
- 129 Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Hall WJ, Greenberg H, Case RB, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial III. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2006;98:485–490.
- 130 Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. *Kidney Int* 2009;76:652–658.
- 131 Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, Feldman AM, Galle E, Ecklund F. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 2006;114:2766–2772.
- 132 Suzuki T, Agarwal SK, Deo R, Sotoodehnia N, Grams ME, Selvin E, Calkins H, Rosamond W, Tomaselli G, Coresh J, Matsushita K. Kidney function and sudden cardiac death in the community: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2016;180:46–53.
- 133 Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;69:2268–2273.
- 134 Chan KE, Maddux FW, Tolkoﬀ-Rubin N, Karumanchi SA, Thadhani R, Hakim RM. Early outcomes among those initiating chronic dialysis in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2642–2649.
- 135 Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Diez J, Hart RG, Eckardt KU, Kasiske BL, McCullough PA, Passman RS, DeLoach SS, Pun PH, Ritz E. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011;80:572–586.
- 136 Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial* 2008;21:300–307.
- 137 Robinson BM, Zhang J, Morgenstern H, Bradbury BD, Ng LJ, McCullough KP, Gillespie BW, Hakim R, Rayner H, Fort J, Akizawa T, Tentori F, Pisoni RL. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int* 2014;85:158–165.
- 138 Weinhandl E, Constantini E, Everson S, Gilbertson D, Li S, Solid C, Anger M, Bhat JG,

- DeOreo P, Krishnan M, Nissenson A, Johnson D, Ikizler TA, Maddux F, Sadler J, Tyshler L, Parker T3rd, Schiller B, Smith B, Lindenfeld S, Collins AJ. Peer kidney care initiative 2014 report: dialysis care and outcomes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2015;65:A6. Google ScholarCrossref
- 139 U.S. Renal Data System, 2017USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2017.
- 140 Wetmore JB, Gilbertson DT, Liu J, Collins AJ. Improving outcomes in patients receiving dialysis: the peer kidney care initiative. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1297–1304.
- 141 Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, Evanado A, Kehr E, Al Samara M, Mariani R, Gunson K, Jui J. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:213–228.
- 142 Desai AS, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, Gong J, Rizkala AR, Brahim A, Claggett B, Finn PV, Hartley LH, Liu J, Lefkowitz M, Shi V, Zile MR, Solomon SD. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015;36:1990–1997.
- 143 Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, Harsanyi A, Rouleau JL, Maggioni A, Kober L, White H, Van de Werf F, Pieper K, Califf RM, Pfeffer MA. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005;352:2581–2588.
- 144 Pun PH, Herzog CA, Middleton JP. Improving ascertainment of sudden cardiac death in patients with end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:116–122.
- 145 Wan C, Herzog CA, Zareba W, Szymkiewicz SJ. Sudden cardiac arrest in hemodialysis patients with wearable cardioverter defibrillator. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014;19:247–257.
- 146 Wong MC, Kalman JM, Pedagogos E, Toussaint N, Vohra JK, Sparks PB, Sanders P, Kistler PM, Halloran K, Lee G, Joseph SA, Morton JB. Temporal distribution of arrhythmic events in chronic kidney disease: highest incidence in the long interdialytic period. *Heart Rhythm* 2015;12:2047–2055.
- 147 Pun PH, Lehrich RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int* 2011;79:218–227.
- 148 Shastri S, Tangri N, Tighiouart H, Beck GJ, Vlagopoulos P, Ornt D, Eknoyan G, Kusek JW, Herzog C, Cheung AK, Sarnak MJ. Predictors of sudden cardiac death: a competing risk approach in the hemodialysis study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:123–130.
- 149 Friedman AN, Yu Z, Tabbey R, Denski C, Tamez H, Wenger J, Thadhani R, Li Y, Watkins BA. Inverse relationship between long-chain n-3 fatty acids and risk of sudden cardiac death in patients starting hemodialysis. *Kidney Int* 2013;83:1130–1135.
- 150 Kruzan RM, Herzog CA, Wu A, Sang Y, Parekh RS, Matsushita K, Hwang S, Cheng A, Coresh J, Powe NR, Shafi T. Association of NTproBNP and cTnI with outpatient sudden cardiac death in hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) study. *BMC Nephrol* 2016;17:18.
- 151 Sandoval Y, Herzog CA, Love SA, Cao J, Hu Y, Wu AH, Gilbertson D, Brunelli SM, Young A, Ler R, Apple FS. Prognostic value of serial changes in high-sensitivity cardiac troponin I and T over 3 months using reference change values in hemodialysis patients. *Clin Chem* 2016;62:631–638.
- 152 Wang AY, Lam CW, Chan IH, Wang M, Lui SF, Sanderson JE. Sudden cardiac death in end-stage renal disease patients: a 5-year prospective analysis. *Hypertension* 2010;56:210–216.
- 153 Winkler K, Wanner C, Drechsler C, Lilienthal J, Marz W, Krane V; German Diabetes and Dialysis

- Study Investigators. Change in N-terminal-pro-B-type-natriuretic-peptide and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and all-cause mortality in diabetic dialysis patients. *Eur Heart J* 2008;29:2092–2099.
- 154 Katritsis DG, Zareba W, Camm AJ. Nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1993–2004.
- 155 Roberts R, Jeffrey C, Carlisle G, Brierley E. Prospective investigation of the incidence of falls, dizziness and syncope in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2007;39:275–279.
- 156 Charytan DM, Patrick AR, Liu J, Setoguchi S, Herzog CA, Brookhart MA, Winkelmayer WC. Trends in the use and outcomes of implantable cardioverter-defibrillators in patients undergoing dialysis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2011;58:409–417.
- 157 Herzog CA, Li S, Weinhandl ED, Strief JW, Collins AJ, Gilbertson DT. Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators. *Kidney Int* 2005;68:818–825.
- 158 Nakhoul GN, Schold JD, Arrigain S, Harb SC, Jolly S, Wilkoff BL, Nally JV Jr, Navaneethan SD. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with CKD: a propensity-matched mortality analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1119–1127.
- 159 Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Benedetto FA, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giacone G, Bellanuova I, Stancanelli B, Malatino LS. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:1559–1566.
- 160 Sood MM, Pauly RP, Rigatto C, Komenda P. Left ventricular dysfunction in the haemodialysis population. *NDT Plus* 2008;1:199–205.
- 161 Pun PH, Al-Khatib SM, Han JY, Edwards R, Bardy GH, Bigger JT, Buxton AE, Moss AJ, Lee KL, Steinman R, Dorian P, Hallstrom A, Cappato R, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Mark DB, Hess PL, Inoue LY, Sanders GD. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in CKD: a meta-analysis of patient-level data from 3 randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014;64:32–39.
- 162 El-Chami MF, Levy M, Kelli HM, Casey M, Hoskins MH, Goyal A, Langberg JJ, Patel A, Delurgio D, Lloyd MS, Leon AR, Merchant FM. Outcome of subcutaneous implantable cardioverter defibrillator implantation in patients with end-stage renal disease on dialysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:900–904.
- 163 Fotheringham J, Fogarty DG, El Nahas M, Campbell MJ, Farrington K. The mortality and hospitalization rates associated with the long interdialytic gap in thrice-weekly hemodialysis patients. *Kidney Int* 2015;88:569–575.
- 164 Brunelli SM, Du Mond C, Oestreicher N, Rakov V, Spiegel DM. Serum potassium and short-term clinical outcomes among hemodialysis patients: impact of the long interdialytic interval. *Am J Kidney Dis* 2017;70:21–29.
- 165 Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. Implications of the long interdialytic gap: a problem of excess accumulation vs. excess removal? *Kidney Int* 2015;88:442–444.
- 166 Ribeiro SC, Figueiredo AE, Barretti P, Pecoits-Filho R, de Moraes TP, Aguilera AI. All centers that contributed to BIIs. Low serum potassium levels increase the infectious-caused mortality in peritoneal dialysis patients: a Propensity-Matched Score Study. *PLoS One* 2015;10:e0127453.
- 167 Pitt B, Rossignol P. Potassium lowering agents: recommendations for physician and patient education, treatment reappraisal, and serial monitoring of potassium in patients with chronic hyperkalemia. *Pharmacol Res* 2017;118:2–4.
- 168 Lepage L, Dufour AC, Doiron J, Handfield K, Desforges K, Bell R, Vallee M, Savoie M, Perreault S, Laurin LP, Pichette V, Lafrance JP. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:2136–2142.
- 169 Berlyne GM, Janabi K, Shaw AB, Hocken

AG. Treatment of hyperkalemia with a calcium-resin. *Lancet* 1966;1:169–172.

170 Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Wittes J, Christ-Schmidt H, Berman L, Pitt B. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015;372:211–221.

171 Weir MR, Bakris GL, Gross C, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Yuan J, Berman L, Williams GH. Treatment with patiromer decreases aldosterone in patients with chronic kidney disease and hyperkalemia on renin-angiotensin system inhibitors. *Kidney Int* 2016;90:696–704.

172 ONTARGET Investigators Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.

173 Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204–2213.

174 Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, O'Connor T, Palevsky PM, Reilly RF, Seliger SL, Warren SR, Watnick S, Peduzzi P, Guarino P; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892–1903.

175 Quach K, Ltvyn L, Baigent C, Bueti J, Garg AX, Hawley C, Haynes R, Manns B, Perkovic V, Rabbat CG, Wald R, Walsh M. The safety and efficacy of mineralocorticoid receptor antagonists in patients who require dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;68:591–598.

176 Weir MR, Kline I, Xie J, Edwards R, Usiskin K. Effect of canagliflozin on serum electrolytes in patients with type 2 diabetes in relation to estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Curr Med Res Opin* 2014;30:1759–1768.

177 Karnik JA, Young BS, Lew NL, Herget M, Dubinsky C, Lazarus JM, Chertow GM. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int* 2001;60:350–357.

178 Jadoul M, Thumma J, Fuller DS, Tentori F, Li Y, Morgenstern H, Mendelssohn D, Tomo T, Ethier J, Port F, Robinson BM. Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:765–774.

179 Karaboyas A, Zee J, Brunelli SM, Usvyat LA, Weiner DE, Maddux FW, Nissenson AR, Jadoul M, Locatelli F, Winkelmayr WC, Port FK, Robinson BM, Tentori F. Dialysate potassium, serum potassium, mortality, and arrhythmia events in hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2017;69:266–277.

180 Heguilen RM, Sciurano C, Bellusci AD, Fried P, Mittelman G, Rosa Diez G, Bernasconi AR. The faster potassium-lowering effect of high dialysate bicarbonate concentrations in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:591–597.

181 Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, Twardowski ZJ, Wizemann V, Saito A, Kimata N, Gillespie BW, Combe C, Bommer J, Akiba T, Mapes DL, Young EW, Port FK. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:1222–1228.

182 Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1925–1931.

183 Cabrera C, Brunelli SM, Rosenbaum D, Anum E, Ramakrishnan K, Jensen DE, Stalhammar NO, Stefansson BV. A retrospective, longitudinal study estimating the association between interdialytic weight gain and cardiovascular events and death in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2015;16:113.

184 Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen P-S, Chen S-A, Chung MK, Cosedis Nielsen J, Curtis AB, Davies DW, Day JD, D'Avila A, (Natasja) de Groot NMS, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao H-M, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2018;20:e1.

Study	Population / Sample Size	Study Type / Comment	Estimate
<b>Increased prevalence of atrial fibrillation in CKD<sup>1</sup></b>			
Baber <i>et al</i> <sup>1</sup>	Population sampling / 26 917	Cohort/KDIGO stages with eGFR and albuminuria	CKD G1-2: 2.8%, CKD G3: 2.7% CKD G4-5: 4.2%
Mcmanus <i>et al</i> <sup>2</sup>	Patients with CAD /956	Cohort/eGFR	CKD G3-5: 9%
Soliman <i>et al</i> <sup>3</sup>	Population sampling /3267	Cohort/eGFR	CKD G3-5: 18%
Ananthapanyasut <i>et al</i> <sup>4</sup>	Patients with CKD /1010	Cohort/eGFR	CKD G3-5: 21.2%
Zimmerman <i>et al</i> <sup>5</sup>	Dialysis	Meta-analysis, 20 studies	Meta-prevalence 11.6% I <sup>2</sup> = high
Wetmore <i>et al</i> . <sup>6</sup>	Dialysis/63884	Claims	7%
Königsbrügge <i>et al</i> <sup>7</sup>	Dialysis/626	Cohort	26.5%
<b>Increased incidence of atrial fibrillation in CKD<sup>2</sup></b>			
Shangetal <sup>8</sup>	CKD	Meta-analysis, 7 studies	Meta-HR: 1.47(1.21-1.78), I <sup>2</sup> = 80%
Sinner <i>et al</i> <sup>9</sup>	CKD	Post-hoc analysis, various cohorts	FHS HR: 0.66 (0.39-1.12) AGES HR: 1.07(0.87-1.33) RSHR: 1.17(0.79-1.75)
Sandhu <i>et al</i> . <sup>10</sup>	CKD/24746	Cohort study, women	IR: 2.6
Zimmerman <i>et al</i> <sup>5</sup>	Dialysis	Meta-analysis, 8 studies	Meta-IR: 2.7 I <sup>2</sup> = high
Liao <i>et al</i> <sup>11</sup>	CKD/134901	Claims	IR: 1.2
Goldstein <i>et al</i> <sup>12</sup>	ESKD/258605	Claims	IR: 14.8
Liao <i>et al</i> <sup>11</sup>	ESKD/134901	Claims	IR: 0.7
<b>Recommendations for future research</b>			
To further characterize risk of atrial fibrillation across a full spectrum of eGFR, proteinuria, and their interaction.			
<b>Considerations when interpreting estimates</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ascertainment bias for all studies: frequent healthcare use renders increased probability of detection</li> <li>• Cohort studies (both prospective and randomized controlled trials): selection bias for entry; kidney outcomes available per protocol visits and not per incidence</li> <li>• Healthcare extractions (electronic medical records from health-maintenance organizations): exposure and outcomes are symptom driven/incidental</li> <li>• Claim cohorts: based on administrative codes only. Lack granularity and increase error in exposure and outcome ascertainment</li> </ul>			
<b>Notes</b>			
Whenever a meta-analysis was available, meta-estimates replaced single studies included therein. Dialysis refers to peritoneal dialysis or hemodialysis. CKD G denotes GFR category (i.e., 1, 2, 3, 4, or 5)			
<sup>1</sup> Estimates provided as proportion of individuals with atrial fibrillation			
<sup>2</sup> Estimates provided as either as fully adjusted hazard ratios (and 95% CI) (HR, versus non-CKD) or as incidence rates per 100 person-years minimally adjusted (usually for age and sex).			
AGES, Age, Gene/Environment Susceptibility Reykjavik Study; KDIGO, Kidney disease: Improving global outcomes; CAD, coronary artery disease; CKD, non-dialysis dependent chronic kidney disease (eGFR <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ); eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESKD, end-stage kidney disease (dialysis or kidney transplantation); FHS, Framingham Heart Study; HR, hazard ratio; I <sup>2</sup> , estimate for heterogeneity; IR, incidence rate; RS, Rotterdam Study.			



Supplemental Table 2. Outcomes of chronic kidney disease (CKD) in patients with non-valvular atrial fibrillation, and of atrial fibrillation in patients with CKD

Study	Population / Sample Size	Study Type / Comment	Estimate
<b>CKD as a risk factor for death in atrial fibrillation</b>			
No direct data identified			
<b>CKD as a risk factor for stroke or thromboembolism in atrial fibrillation</b>			
Providencia et al <sup>16</sup>	CKD and ESKD/19 studies of >300,000 participants with AF, variable definitions	Meta-analysis	CKD associated with HR 1.46 (1.20 to 1.76) for thromboembolism. ESKD associated with HR 1.83 (1.56 to 2.14) for thromboembolism.
Piccini et al <sup>17</sup>	ROCKET AF study of 14,264 participants with AF; those with CKD were G3 or above	Post-hoc analysis of RCT	CrCl by CG was a multivariable predictor of stroke, HR 1.09 (1.04 to 1.13) per 10 ml/min decrease
Olesen et al <sup>18</sup>	Danish national registry of 132,372 people with AF; 2587 with CKD codes and 901 with ESKD codes	Healthcare extraction	CKD associated with HR 1.49 (1.38 to 1.59) for thromboembolism. ESKD associated with HR 1.83 (1.57 to 2.14) for thromboembolism
Go et al <sup>19</sup>	ATRIA study of 13,535 participants with AF; >3800 with G3 CKD; data not given for number with proteinuria	Post-hoc analysis of RCT	CKD associated with thromboembolism: HR for CKD G3a 1.16 (0.95 to 1.40), HR for G3b 1.39 (1.13 to 1.71), HR for 1+ or greater dipstick proteinuria 1.54 (1.29 to 1.85)
<b>Atrial fibrillation as a risk factor for death in CKD</b>			
Shih et al <sup>20</sup>	Patients with prevalent ESKD on HD; 70,625 without AF and 6772 with incident AF	Healthcare extraction	Incident AF was associated with death: multivariable HR 1.59 (95% CI 1.52 to 1.67)
Bansal et al <sup>21</sup>	Patients with prevalent CKD G3 or higher enrolled in Kaiser Permanente Northern California; 81,088 patients, 6269 of whom developed incident AF	Healthcare extraction	Incident AF was associated with death: multivariable HR 1.66 (95% CI 1.57 to 1.77)

Zimmerman <i>et al</i> <sup>1</sup>	12 studies of >10,000 patients with ESKD and AF and >46,000 patients from the same studies with ESKD and no AF	Meta-analysis	Mortality was 26.9/100 patient-years in patients with AF and 13.4/100 patient-years in patients without AF
<b>Atrial fibrillation as a risk factor for stroke or thromboembolism in CKD</b>			
Shih <i>et al</i> <sup>2</sup>	Patients with prevalent ESKD on hemodialysis; 70,625 without AF and 6772 with incident AF	Healthcare extraction	Incident AF associated with ischemic stroke: HR 1.27 (1.13 to 1.43)
Wetmore <i>et al</i> <sup>3</sup>	56,734 patients incident to dialysis and eligible for both Medicare and Medicaid, 5,629 of whom developed chronic AF	Healthcare extraction	AF associated with ischemic stroke, HR 1.26 (1.06-1.49); but not hemorrhagic stroke, HR 0.93 (0.59 to 1.48)
<b>Recommendations for future research</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluate whether the prognostic significance of atrial fibrillation for stroke differs by level of eGFR or albuminuria.</li> <li>• Estimate how much stroke risk in CKD is mediated by atrial fibrillation.</li> <li>• Understand stroke subtypes affected.</li> <li>• Document other potential adverse consequences of atrial fibrillation in CKD: heart failure, dementia, sudden cardiac death, and myocardial infarction.</li> <li>• Evaluate the effects of treatment on these estimates (not accounted for in current data)</li> <li>• Conduct studies in varied geographical regions (existing data is mainly US-based).</li> </ul>			
<p>AF, atrial fibrillation; CG, Cockcroft-Gault equation; CKD, non-dialysis dependent chronic kidney disease (eGFR &lt;60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>); CrCl, creatinine clearance; ESKD, end-stage kidney disease (dialysis or kidney transplantation); HR, hazard ratio (and 95% confidence interval); RCT, randomized controlled trial; 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.</p>			

Supplemental Table 3. Kidney outcomes associated to atrial fibrillation (AF) in chronic kidney disease<sup>1</sup>

Study	Study Type and Sample Size	Prevalence Estimate	Comment
<b>Risk of incident CKD</b>			
Watanabe <i>et al</i> <sup>20</sup>	235,818 people with and without CKD, with and without AF at baseline	Healthcare extraction	AF associated with new onset CKD: for G3 or worse eGFR HR 1.44 (95% CI 1.40 to 2.10); for proteinuria HR 2.2 (95% CI 1.92 to 2.52)
<b>Risk of progression to ESKD</b>			
Bansal <i>et al</i> <sup>21</sup>	CRIC study of 3091 participants, 172 of whom developed incident AF during the study	Cohort study of people with CKD	Incident AF associated with ESKD: HR 3.2 (1.9 to 5.2)
Bansal <i>et al</i> <sup>22</sup>	206,229 patients with CKD enrolled in Kaiser Permanente Northern California, 16,463 of whom developed incident AF	Healthcare extraction	Incident AF associated with ESKD: HR 1.67 (1.46 to 1.91)
O'Neal <i>et al</i> <sup>23</sup>	24,953 participants in REGARDS	Cohort study	Prevalent AF associated with ESKD: HR 1.51 (1.08 to 2.11), though the effect was attenuated after adjusting for eGFR and proteinuria: HR 1.24 (0.89 to 1.73)
<b>Recommendations for future research</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• In people without CKD, clarify whether atrial fibrillation associates with incidence of CKD or acute kidney injury.</li> <li>• Identify whether anticoagulation contributes to CKD or acute kidney injury and whether there are differential effects by anticoagulant class.</li> </ul>			
AF, atrial fibrillation; CKD, non-dialysis dependent chronic kidney disease (eGFR <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ); CRIC, Chronic renal insufficiency cohort study; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESKD, end-stage kidney disease (dialysis or kidney transplantation); HR, hazard ratio; REGARDS, Reasons for geographic and racial differences in stroke study			

Supplemental Table 4. Studies evaluating an association between kidney disease and sudden cardiac death

Study (Year)	Number of Patients	Patient Characteristics	CKD Subgroups examined	Finding
Goldenberg <i>et al</i> . <sup>24</sup>	1223	Ischemic cardiomyopathy EF ≤30%	eGFR ≥60, eGFR 35-59, eGFR <35	17% increase in SCD risk with 10 ml/min/m <sup>2</sup> decline
Saxon <i>et al</i> . <sup>25</sup>	1519	Ischemic cardiomyopathy, EF ≤35%	"Renal dysfunction" vs. no renal dysfunction	70% increase with renal dysfunction
Deo <i>et al</i> . <sup>26</sup>	2760	Women with history of coronary artery disease	eGFR >60, eGFR 40-60, eGFR <40	3-fold increase risk of death in eGFR <40 vs. eGFR >60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>
Pun <i>et al</i> . <sup>27</sup>	19440	Significant coronary artery disease	eGFR ≥60, eGFR 15-59, <15 or dialysis	11% increase in SCD risk with 10 ml/min GFR decline. 5 fold increase SCD in eGFR <15 or dialysis
Deo <i>et al</i> . <sup>28</sup>	4465	Patients ≥65 y without prevalent cardiovascular disease	Cystatin C tertiles (eGFR ≥86, eGFR 69-85, eGFR ≤68)	Increase in SCD risk with declining cystatin C tertile (3 fold increase risk in lowest eGFR tertile)
Charytan <i>et al</i> . <sup>29</sup>	4038	Patients with CKD enrolled in the Trial to Reduce Cardiovascular Events With <i>Aranesp</i> (TREAT)	eGFR quartiles (<23.4, 24.3-31.6, 31.7-40.2, >40.2)	2.7% annualized SCD rate in lowest eGFR quartile versus 1.4% in highest eGFR quartile.
Suzuki <i>et al</i> . <sup>30</sup>	13,070	Patients enrolled in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study	eGFR <45, 45-59, 60-89, and >89	3-fold increased risk of SCD in lower eGFR compared to highest eGFR group (HR 3.71, 95% CI 1.74-7.90).

CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EF, ejection fraction; HR, hazard ratio; ICD, implantable cardioverter defibrillator; SCD, sudden cardiac death; vs, versus.

**Supplemental Table 5. Definitions of sudden death, sudden cardiac death, and aborted cardiac arrest in patients with chronic kidney disease**

**Sudden Death**

Non-traumatic, unexpected witnessed fatal event occurring within 1 hour of the onset of symptoms or within 24 hours if unwitnessed death (48-72 hours between hemodialysis if the patient lives alone)

**AND**

Absence of severe acute illness (such as sepsis), dialysis non-adherence, or withdrawal preceding expected death in end-stage kidney disease patients. So patients in hospice care, those with terminal malignancies etc. should be excluded because death should be considered not unexpected

**Sudden Cardiac Death**

Defined as above but without evidence for non-cardiac causes (cerebrovascular accident, aortic rupture, trauma, etc.)

**Aborted Cardiac Arrest**

Unexpected circulatory arrest, occurring within 1 hour of onset of acute symptoms, which is reversed by successful resuscitation maneuvers (for example, defibrillation)

Supplemental Table 6. Risk factors for sudden cardiac death in patients with end-stage kidney disease

Non-Modifiable Risk Factors	Modifiable Risk Factors
Age	<b>Patient Factors</b>
Gender	<b>Cardiac related</b>
Race	Ischemic heart disease, myocardial ischemia
Family history	Impaired left ventricular function
Genetic factors	Ventricular arrhythmias
Dialysis vintage (?)	Left ventricular hypertrophy
	<b>Kidney failure related</b>
	Poor parathyroid hormone/calcium/phosphate control, Vitamin D deficiency
	Protein-energy wasting
	Hypertension due to hypervolemia and/or sympathetic overactivity
	Autonomic nervous system dysregulation
	Inflammation
	Hypokalemia or hyperkalemia, acidosis
	Hypocalcemia or hypercalcemia
	<b>Other</b>
	Poor glycemic control in diabetes
	Certain diet/nutrient deficiencies
	Certain medications
	High body mass index
	Sedentary lifestyle
	<b>Treatment related</b>
	Certain dialysis characteristics: high ultrafiltration volume or ultrafiltration rate, shifts in potassium, calcium, bicarbonate, and/or magnesium
	Incorrect assessment of dry weight leading to hyper- or hypo-volemia