

Fibrilación auricular no valvular en enfermedad renal crónica y anticoagulación

Alex Cases Amenós^a, Pablo Gomez^b, Elisa Perez Bernat^c, Juan de Dios Arjona^d, José Luis Gorriz Teruel^e

^a Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. IDIBAPS. Barcelona

^b Hospital Universitario Jerez de la Frontera

^c Hospital Clínico Universitario. Valencia

^d Hospital Universitario Virgen del Rocío

^e Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. INCLIVA. Valencia.

Fecha actualización: 26/02/2022

TEXTO COMPLETO

RESUMEN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la enfermedad renal crónica (ERC) y ambas entidades mantienen una estrecha interrelación. La presencia de ERC en pacientes con FA aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos, de mortalidad y de sangrado. Los antagonistas de la vitamina K (AVK) han sido el pilar fundamental en la prevención de eventos tromboembólicos en la FA hasta hace poco, con claros beneficios en pacientes con FA y ERC estadio 3. Sin embargo, el riesgo-beneficio de los AVK en pacientes con FA y ERC estadios 4-5 es controvertido debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados (ECA). El tratamiento con AVK en pacientes con ERC se ha asociado a una peor calidad en la anticoagulación, mayor riesgo de sangrado grave, mayor progresión en la calcificación vascular y valvular y mayor riesgo de calcifilaxis. Los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) han mostrado una eficacia igual o superior en la prevención de ictus/embolismo sistémico (I/ES) y un mejor perfil de seguridad que los AVK en pacientes con FA no valvular (FANV) con ERC estadio 3 en análisis post-hoc de ECA pivotales. Sin embargo, todavía es escasa la evidencia del riesgo-beneficio en estadios más avanzados de ERC. Estudios observacionales parecen indicar que los ACODs muestran un buen perfil de seguridad-eficacia en comparación con los AVK en pacientes con ERC-no diálisis (ERC-ND).

Además, los ACODs se han asociado con un menor riesgo de fracaso renal agudo (FRA), o desarrollo

y progresión de la ERC respecto a los AVK. Esta revisión sintetiza la evidencia existente sobre la eficacia y la seguridad de los cumarínicos y los ACODs en pacientes con FA en diferentes estadios de ERC, así como sus efectos sobre la función renal, la calcificación vascular y valvular y la salud ósea, y brevemente otras alternativas a la anticoagulación en esta población.

INTRODUCCIÓN

La FA es la arritmia cardíaca más frecuente y se asocia a un mayor riesgo de ictus/embolismo sistémico (I/ES) [1]. Además, los ictus cardioembólicos asociados a la FA suelen asociarse a mayor gravedad, discapacidad y mortalidad, así como a una estancia hospitalaria más prolongada [2].

La ERC también es una patología frecuente, con una prevalencia creciente en todo el mundo [3][4]. La FA es más prevalente en presencia de ERC, tanto en pacientes con ERC no en diálisis (ERC-ND, 16-21%, prevalencia que aumenta en estadios más avanzados de ERC), como en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en diálisis (ERC-D)(17-27%) [5].

De hecho, la relación entre la FA y la ERC es bidireccional: la FA se asocia a un mayor riesgo de ERC (disminución del filtrado glomerular estimado [FGe] o aparición de albuminuria), mientras que la ERC se asocia a una mayor incidencia y prevalencia de FA [6][7][8][9]. La FA y la ERC comparten varios factores de riesgo (edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular); asimismo, la inflamación, frecuente en la ERC, se ha implicado en el inicio y la perpetuación de la FA [10].

Los pacientes con ERC avanzada con frecuencia presentan patología cardíaca que favorece el desarrollo de FA (hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis miocárdica o dilatación de la aurícula izquierda) [11]. De igual forma, los cambios bruscos de electrolitos y del pH sérico durante las sesiones de hemodiálisis (HD) pueden actuar como desencadenantes de la FA.

La anticoagulación oral (AO) con los antagonistas de la vitamina K (AVK) y, más recientemente, con los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs), ha sido la piedra angular para la prevención de I/ES en pacientes con FANV con alto riesgo de accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, la presencia de ERC en pacientes con FA aumenta el riesgo de I/ES (incremento del 46-49% en pacientes con ERC-ND y un 83% en ERC-D), de muerte (exceso de riesgo del 60-65% en ERC-ND y en ERC-D) [5], pero también de sangrado en pacientes con AO, lo cual genera dudas sobre el riesgo-beneficio de la misma [5][9][12][13].

La FA se asocia a un estado protrombótico a través de numerosas vías fisiopatológicas, lo cual se agrava todavía más por la presencia de ERC debido a los cambios en la aurícula izquierda, a la disfunción endotelial y a la activación de la coagulación y las plaquetas [9]. Sin embargo, no existe una clara evidencia del aumento significativo del riesgo de I/ES en pacientes con ERC-Dy FA. Las posibles explicaciones incluyen: la alta prevalencia e incidencia de ictus no relacionados con FA en ERC-D, la disfunción plaquetaria en la uremia, el uso de heparina intradiálisis y a la naturaleza paroxística y autolimitada de los episodios de FA asociadas a la HD, que deberían asociarse con un bajo riesgo de I/ES, en contraposición con la FA persistente/permanente asociada a cambios estructurales crónicos de la aurícula izquierda [14][15].

Así pues, en ausencia de una evidencia clara de una asociación entre FA e I/ES en los pacientes en hemodiálisis, la necesidad de AO en esta población está siendo cuestionada [14].

ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Los AVK reducen la incidencia de I/ES en pacientes con FANV en la población general [16]. Sin embargo, los AVK presentan varios inconvenientes: inicio de acción y cese de su efecto lentos, rango terapéutico estrecho que requiere una monitorización y ajustes de dosis frecuentes, además de presentar un considerable número de interacciones fármaco-alimentarias [17] que pueden verse agravadas por las restricciones dietéticas en los pacientes con ERC [18]. A ello hay que añadir que la evidencia de la eficacia y la seguridad de los AVK es escasa en los pacientes con ERC y FA debido a los pocos ECA en esta población.

Warfarina a dosis ajustadas para conseguir un INR 2-3 frente a aspirina en dosis bajas, redujo el riesgo de I/ES un 76% sin incrementar el riesgo de sangrado grave en pacientes con FA y ERC estadio 3 [19]. No obstante, no hay ECA que muestren evidencia del riesgo-beneficio de los AVK en pacientes con FA y ERC con estadio 4 o superior.

En un metaanálisis de estudios observacionales, warfarina redujo el riesgo de I/ES, así como la mortalidad (30% y 35% respectivamente), sin incrementar el riesgo de sangrado mayor en el grupo de pacientes con ERC-ND; sin embargo, en los pacientes con ERC-D, warfarina no redujo el riesgo de I/ES ni la mortalidad, y si aumentó el riesgo de sangrado en un 30%, lo cual sugiere que los AVK presentan un perfil riesgo-beneficio favorable para pacientes con ERC-ND, pero no para los pacientes con ERC-D [20]. Estos datos coinciden con el metaanálisis actualizado sobre 15 estudios observacionales en pacientes con ERC-Dy FA, en los cuales, los pacientes que recibieron warfarina,

presentaron un 49% más de ictus hemorrágicos, sin observarse claros beneficios sobre los ictus isquémicos, sangrado grave o mortalidad frente a los que no recibieron warfarina [21]. De la misma manera, en dos estudios recientes se observaron resultados similares; un estudio observacional [22] y un estudio retrospectivo de pacientes con ERC avanzada y FA de aparición previa al inicio de diálisis [23].

A pesar de las limitaciones de estos estudios (observacionales, resultados sujetos a confusión, heterogeneidad moderada-alta, o sin datos sobre la calidad en la anticoagulación), sugieren que los AVK pueden no ser eficaces en la prevención del I/ES en pacientes con FA y ERC-D, e incluso podrían ser perjudiciales [20][21][24]. Además, el tiempo de rango terapéutico (TRT) es menor en los pacientes con ERC; a menor función renal, menor TRT y peor calidad en la anticoagulación, que a su vez se asocia a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos y hemorrágicos [25][26][27]. Asimismo, la variabilidad del INR también se ha asociado con complicaciones hemorrágicas y mortalidad en pacientes con ERC-D [28]. Además, los pacientes con ERC moderada-severa requieren habitualmente menores dosis de AVK, y presentan con frecuencia un INR por encima del rango terapéutico, y por lo tanto, un mayor riesgo de sangrado [29][30]. En los próximos años se esperan nuevos datos sobre el perfil de riesgo-beneficio clínico de los AVK gracias a dos ECA en curso que comparan el riesgo hemorrágico y trombótico de los AVK frente a no anticoagular a pacientes con FA en HD: The Oral Anticoagulation in Haemodialysis Patients (AVKDIAL) (NCT02886962), y el estudio Danish Warfarin-Dialysis Study - Safety and Efficacy of Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation on Dialysis (DANWARD) (NCT03862859).

ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCION DIRECTA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Los ACODs, a diferencia de la warfarina, tienen una actividad anticoagulante predecible, menos interacciones farmacológicas y menor necesidad de monitorización continua.

La eficacia de los ACODs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban) en la prevención de los I/ES y su perfil de seguridad frente a los AVK han sido demostrados en ECA pivotaes[31][32][33][34]. Un metaanálisis de dichos ensayos mostró que los ACODs presentan una mayor eficacia en reducir los I/ES, principalmente debido a la reducción de los ictus hemorrágicos, el riesgo de mortalidad y el riesgo de sangrado mayor, aunque de forma no significativa (significativo para hemorragias intracraneales) [35].

Sin embargo, la eliminación de los ACODs actualmente disponibles es renal en diverso grado. El

aclaramiento renales aproximadamente del 80% para dabigatran, 50% para edoxaban, 33% para rivaroxabán y 27 % para apixaban [36], lo cual requiere ajustar la dosis de los mismos en la ERC moderada-severa (**Tabla 1**). En este sentido, podría ser útil medir el efecto anticoagulante de los ACODs en los estadios más avanzados de la ERC o en pacientes con deterioro de la función renal [37].

Los análisis post-hoc de ECA pivotaes que compararon ACODs frente a warfarina en pacientes con ERC moderada y FANV [38][39][40][41][42], mostraron un perfil de riesgo-beneficio favorable para los ACODs, lo cual ha sido confirmado en varios metaanálisis [43][44][45]. En el metaanálisis de la Cochrane que incluyó 12.545 pacientes con FA y ERC (390 pacientes con ERC estadio 4), los ACODs redujeron la incidencia de I/ES (RR 0.81, 95% CI 0.65-1.00) y redujeron de forma no significativa la incidencia de sangrado mayor (RR 0.79, 95% CI 0.59-1.04) frente a warfarina [43]. No obstante, estos estudios sólo incluyeron pacientes con aclaramientos de creatinina (ClCr) >30 ml/min (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects with Atrial Fibrillation [ARISTOTLE] incluyó pacientes con ClCr>25 ml/min). Por lo tanto, el perfil riesgo-beneficio de los ACODs en pacientes con FA con ERC estadio 4-5 es incierto. Un análisis post-hoc del ensayo ARISTOTLE confirmó el perfil de seguridad de apixaban pues los pacientes con ClCr 25-30 ml/min presentaban un riesgo un 66% menor de sangrado mayor [46].

Varios estudios observacionales han evaluado la efectividad y la seguridad de los ACODs frente a warfarina en diferentes estadios de ERC [27][47][48][49][50][51][52][53][54][55][56][57][58][59][60][61][62][63] (Tabla 2) (Tabla 3) (Tabla 4). A pesar de la baja calidad en la evidencia debido a la heterogeneidad y al diseño retrospectivo, los estudios sugieren que los ACODs son una alternativa válida a los AVK en pacientes con ERC-ND, con un beneficio neto observado en un metanálisis [64].

En los estudios observacionales de pacientes con ERC-D que comparan los ACODs frente a AVK se observa una alta heterogeneidad[65][66][67][68][69][70][71]: los estudios iniciales describieron problemas de seguridad con dabigatran y rivaroxaban frente a warfarina [65]. En contraposición, un estudio retrospectivo que comparaba apixaban frente a warfarina mostró tasas similares de I/ES, aunque con tasas significativamente más bajas de episodios de sangrado mayor. Asimismo, apixaban a dosis de 5 mg/12 h se asoció a un menor riesgo de I/ES y mortalidad frente a warfarina [67]. A pesar de todo, estudios recientes no han podido confirmar estos beneficios [68], como tampoco el beneficio de los ACODs frente a la noAO en esta población [69].

En un reciente metaanálisis en pacientes con ERC-Dy FA, los ACODs mostraron una efectividad y seguridad comparable a los AVK, mientras que la AO frente a la no AO se asoció a un riesgo mayor de I/ES y a un riesgo similar de sangrado grave [68]. Otro metanálisis más reciente en esta población concluyó que los anticoagulantes orales no se asociaron con una reducción del riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular en diálisis crónica: Comparado con no anticoagulación, apixabán y warfarina no se asociaron con una disminución significativa de accidentes cerebrovasculares y/o tromboembolismo sistémico. Mientras, Warfarina, dabigatran y rivaroxaban se asociaron con un riesgo de hemorragia significativamente mayor en comparación con apixaban y no anticoagulación, por lo que la relación riesgo-beneficio de los anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular en diálisis crónica precisa su validación en ensayos clínicos aleatorizados [72].

Un ECA en pacientes en HD con FANV analizó la progresión de los depósitos cálcicos cardio-aórticos (como evento primario) asociados a AVK, a rivaroxaban 10 mg/d y a rivaroxaban 10 mg/d más vitamina K2 2000 µg/tres veces por semana durante 18 meses. Tras el seguimiento inicial, solo disminuyeron los episodios de sangrado grave en los pacientes tratados con rivaroxabán [73]. Ahora bien, tras un seguimiento más prolongado (18 meses más), se observó una reducción en el resultado combinado de eventos cardiovasculares fatales y no fatales y de complicaciones hemorrágicas graves o potencialmente mortales en comparación con el uso de AVK, aunque el riesgo de ictus o muerte no mostró diferencias entre los grupos [74].

Por lo tanto, a pesar de la urgente necesidad clínica de obtener esta información, no hay evidencia de un beneficio clínico neto de los ACODs en pacientes con ERC-D con FA. Varios ECA en curso están evaluando el uso de la AO, comparando la seguridad y la eficacia de los ACODs frente a los AVK en esta población. El ensayo RENAL-AF trial (Renal Hemodialysis Patients Allocated Apixaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation trial; NCT02942407) se paró prematuramente por falta de reclutamiento, pero no se observó un beneficio en el perfil de eficacia y seguridad vs. Warfarina (RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation - American College of Cardiology (acc.org)). Otros estudios en marcha son el Compare Apixaban and vitamin-K antagonists in patients with AF and ESKD [AXADIA]; NCT02933697, o el Strategies for the Management of Atrial Fibrillation in patiEnts Receiving Dialysis, [SAFE-D] NCT03987711, los cuales probablemente proporcionarán información útil.

En las (Tabla 2) (Tabla 3) (Tabla 4) se muestran los datos de los estudios con ACODs vs. AVK o no

AO en pacientes con ERC.

CONTROL DE LA FUNCIÓN RENAL DURANTE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL

El deterioro de la función renal (DFR) es frecuente en los pacientes con FA [75][76] y se asocia a un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares, mortalidad por todas las causas y hemorragia [42][75][76][77]. Este deterioro es también común en los estudios observacionales [51][78][79], especialmente en pacientes con ERC, y resulta mejor predictor de I/ES y sangrado que la disfunción renal per se [51][80]. Junto con los cambios en la función renal a lo largo del tiempo debido a tratamientos concomitantes (inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y diuréticos) o episodios agudos, el DFR requiere monitorización estrecha para ajustar la dosis de los ACODs. Existen discrepancias entre la prescripción en la práctica clínica de ACODs y las indicaciones según ficha técnica, lo cual puede condicionar que haya sobre o infradosificación. La sobredosificación de los ACODs debido a un inadecuado ajuste incrementa el riesgo de sangrado, mientras que la infradosificación se asocia a un aumento del riesgo de ictus, especialmente con apixaban [81][82].

El ajuste de dosis de los ACODs según la ficha técnica se basa en el aclaramiento de creatinina (ClCr) estimado utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault (CG), en lugar de FGe mediante las ecuaciones MDRD o CKD-EPI, más usadas por los laboratorios. El FGe proporciona una mejor estimación de la función renal, sobre todo en pacientes encamados cuyo peso es difícil de estimar [83][84].

Las discrepancias de resultados según las diferentes ecuaciones pueden dar lugar a una clasificación errónea de los pacientes y a una dosificación inadecuada (como considerar apto a un paciente para tomar ACODs cuando los tiene contraindicados) [85][86][87][88]. En una reciente revisión se ha visto que esta discrepancia de dosis es frecuente entre diferentes fórmulas, por lo que es un fenómeno clínicamente relevante [87]. Es probable que este problema se aborde en un futuro próximo, pero hasta que se disponga de más datos, es razonable utilizar la fórmula de CG-CrCl para ajustar la dosis de ACODs.

Las guías recomiendan medir la función renal al inicio del tratamiento con ACODs y anualmente a partir de entonces, pero sugieren una monitorización más frecuente en pacientes con ERC mayores de 75 años, frágiles, y aquellos tratados con ACODs con un mayor aclaramiento renal [89]. En los pacientes con ERC el intervalo para la monitorización de la función renal (en meses) puede calcularse dividiendo FGe/10. También debería considerarse monitorizar la función renal en

pacientes en tratamiento con ACODs cuando se sospeche DFR, tras un episodio agudo o cuando se prescriban otros fármacos que afecten a la hemodinámica renal [89].

COMPLICACIONES DE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL: ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA FRENTE A LOS ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K 1- EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN RENAL

1.a. Fracaso renal agudo/nefropatía asociada a anticoagulantes

La nefropatía asociada a warfarina (NAW) se define como un episodio de fracaso renal agudo (FRA) asociado a Warfarina y cuyo primer caso se notificó en 2009 [90]. Se caracteriza por un aumento de la creatinina sérica, con micro o macrohematuria, en ausencia de otras causas de FRA, a menudo debido a valores de INR supratrapéuticos. Estudios posteriores informaron de varios casos de NAW, la mayoría asociados a un INR > 3 [91]. Las biopsias renales mostraron signos de daño tubular agudo, hemorragia glomerular con hematíes en el espacio de Bowman y obstrucción tubular renal por cilindros hemáticos. A pesar de que en el estudio inicial todos los casos presentaban una enfermedad renal subyacente [90], estudios posteriores describieron casos de NAW en pacientes con ERC y sin ERC, en ambos casos se asoció a un incremento en el riesgo de mortalidad [91] y una progresión más rápida de la ERC [92].

También se han notificado varios casos de FRA en pacientes tratados con ACODs, particularmente con dabigatran (Boletín mensual de seguridad de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de octubre de 2021 - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Los hallazgos patológicos fueron similares a los observados con la NAW, por lo que ahora se conoce esta entidad como nefropatía asociada a anticoagulantes (NAA). En un estudio histológico reciente sobre NAA, la mayoría de los casos se asociaban a una enfermedad renal subyacente [93], lo cual sugiere que una anticoagulación excesiva agrava una enfermedad glomerular subyacente y aumenta la hematuria glomerular. Otro posible mecanismo de FRA en la AO es el estrés oxidativo debido a la liberación de hierro libre y a la toxicidad tubular de la hemoglobina.

En pacientes con FA el riesgo de FRA es muy elevado. En un estudio observacional, uno de cada siete pacientes presentó un episodio de FRA durante los dos años de seguimiento [78]. En varios estudios observacionales se observó que el riesgo de FRA fue mayor en pacientes con ERC que recibían AVK respecto a los pacientes tratados con ACODs [78][94][95][96][97].

1.b Desarrollo y progresión de la enfermedad renal crónica

Los análisis post-hoc de los ensayos ROCKET (the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in

Atrial Fibrillation) [75] y RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy with Dabigatran etexilate) [98] sugieren que los ACODs tienen un efecto más beneficioso sobre la función renal que warfarina, lo cual ha sido confirmado en varios estudios observacionales [78][96][97][99][100][101]. El beneficio renal de los ACODs fue más evidente con rivaroxaban y dabigatran, y fue notablemente mejor que en los pacientes tratados con AVK que presentaban niveles de INR supratrapéuticos.

El beneficio renal de los ACODs frente a los AVK puede deberse a un efecto dosis-respuesta más predecible y a un menor riesgo de hemorragias; existe menor riesgo de FRA, lo que puede influir en el deterioro progresivo de la función renal, y a su potencial efecto antiinflamatorio renal, como se ha observado en modelos experimentales [102]. Así mismo, los AVK pueden favorecer la calcificación vascular (ver más abajo), aumentando la rigidez arterial, favoreciendo la hipertensión sistólica y un flujo pulsátil en la microvasculatura, todo ello tiene efectos deletéreos sobre la función renal [103].

Por último, el estudio prospectivo observacional XARENO (Factor XA Inhibition in Renal Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation-Observational Registry (NCT02663076)) comparará la progresión de la ERC con rivaroxaban, AVK o la no anticoagulación en pacientes con ERC estadio 3-4 y FANV.

2. CALCIFICACIÓN VASCULAR Y VALVULAR Y RIESGO DE CALCIFILAXIS

La calcificación vascular (CV) es una complicación frecuente en los pacientes con ERC, está inversamente relacionada con la función renal y directamente relacionada con un peor pronóstico en esta población [104]. Además, la calcificación vascular medial favorece la rigidez arterial, lo que se asocia a hipertensión sistólica, hipertrofia ventricular izquierda y disminución del flujo coronario, es por tanto, un factor de riesgo para eventos cardiovasculares y para la progresión de la ERC [103].

Los AVK impiden la γ -carboxilación de los factores de la coagulación, así como otras proteínas dependientes de vitamina K que inhiben la CV, como matrix Gla protein, Gla-rich protein, o GAS-6, evitando su activación [105]. Por otro lado, el FXa juega un papel central en el aumento de las respuestas inflamatorias y fibróticas a través de las vías de señalización intracelular de los receptores activados por proteasa (PAR), que ejerce un efecto quimioatrayente sobre los fibroblastos y un estímulo proliferativo sobre las células del músculo liso vascular

De hecho, los AVK se han asociado a un incremento en la progresión de la CV [106], y de la rigidez arterial [107], especialmente relevante en pacientes con ERC. Ello apoyaría el uso de ACODs sobre

los AVK como tratamiento más seguro, especialmente en pacientes con ERC, aunque no se han podido demostrar diferencias en estos parámetros en un ECA reciente [73]. A pesar de que el cambio de warfarina por rivaroxaban mejoró la rigidez arterial en un estudio prospectivo [108], este hallazgo no ha podido ser confirmado en el ECA antes citado [73]. En un estudio en pacientes en hemodiálisis el tratamiento con Warfarina se asoció con un aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca que se atribuyó al aumento de la rigidez arterial y del riesgo de enfermedad vascular periférica [109]. Por el contrario, en el estudio Valkyrie antes mencionado hubo menor riesgo de enfermedad vascular periférica con rivaroxabán que con warfarina [74].

Además, también se observó que rivaroxaban reducía la progresión de la CV aórtica y mitral frente a los AVK en un estudio observacional retrospectivo en pacientes con ERC estadio 3b-4 [110] y un estudio prospectivo del mismo grupo [111].

La calcifilaxis es una complicación rara pero grave, especialmente en los pacientes en diálisis, y se caracteriza por necrosis y ulceración de la piel, paniculitis, calcificación y oclusión luminal de pequeñas arteriolas y capilares subcutáneos [112][113]. La calcifilaxis se asocia con una alta morbilidad y mortalidad. El tratamiento con AVK incrementa varias veces el riesgo de calcifilaxis tanto en pacientes urémicos como no urémicos [114], sugiriendo un efecto beneficioso de los ACODs en la prevención de esta complicación. DE hecho, recientes estudios observacionales demuestran la seguridad de ACODs en pacientes con esta complicación [115][116].

3. ANTICOAGULACIÓN ORAL Y SALUD ÓSEA

Los pacientes con ERC-ND y los pacientes con ERC-D son propensos a sufrir fracturas y osteoporosis debido a varios factores, entre ellos, la enfermedad mineral ósea [117]. Los AVK inhiben la γ -carboxilación de osteocalcina que juega un importante papel en la formación de la matriz ósea [18]. No obstante, el papel de los AVK sobre el riesgo de fracturas y la densidad ósea es controvertido. En un reciente metaanálisis, el uso de AVK durante más de un año no se asoció a un incremento en el riesgo de fracturas en comparación a los controles o a los pacientes tratados con ACODs, aunque el riesgo se vió incrementado en mujeres y en pacientes ancianos frente a los controles [118].

La evidencia disponible sugiere que los ACODs se asocian con un impacto menor en el metabolismo óseo y potencialmente con un menor riesgo de fractura que los AVK [119][120][122][123][124][125][126], aunque son necesarios más estudios especialmente diseñados para corroborarlo. En un estudio, el cambio de warfarina por rivaroxaban se asoció a una mejora en

los marcadores metabólicos óseos [108].

CIERRE PERCUTANEO DE LA OREJUELA IZQUIERDA

Debido al mayor riesgo de sangrado en pacientes con ERC avanzada, el cierre percutáneo de la orejuela izquierda (CPOI) puede ser una alternativa atractiva para reducir el riesgo de I/ES evitando el uso de AO. Todos los ECA que han demostrado que el CPOI es no inferior a la AO en la prevención de ictus y eventos hemorrágicos han excluido a pacientes con ERC avanzada; sin embargo, en un reciente estudio prospectivo se observó que, a los dos años de seguimiento, el CPOI en pacientes en diálisis no se asoció a episodios tromboembólicos y mostró una disminución en los episodios de sangrado comparado con la cohorte de pacientes tratados con AO [127], resultados similares se observaron en un pequeño estudio de nuestro grupo [128]. Actualmente está en curso un estudio prospectivo de un solo brazo del dispositivo Watchman® en pacientes en diálisis (NCT03446794).

Más recientemente han aparecido análisis en pacientes con ERC en distintos estadios, como un subanálisis del estudio LAARGE que demostró que el CPOI era seguro y asociado con prevención del ictus a lo largo de todos los estadios de ERC, incluido el estadio 5 [129]. Sin embargo, el CPOI en pacientes con ERC se asocia con un mayor riesgo de ictus/accidente isquémico transitorio y fracaso renal agudo que en los pacientes sin ERC y en pacientes con ERC-D con una mayor mortalidad [130], lo que confirma que los procedimientos cardiológicos invasivos, incluido el CPOI [131] se asocian con mayores complicaciones, lo que obliga a una evaluación individualizada del riesgo beneficio de esta técnica en esta población [132].

CONCEPTOS CLAVE

1 La prevalencia y la incidencia de fibrilación auricular es mayor en la enfermedad renal crónica y aumenta con el grado de disfunción renal. La presencia de enfermedad renal crónica en pacientes con fibrilación auricular incrementa el riesgo de ictus y embolismo sistémico, mortalidad y de sangrado.

2 La anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K en pacientes con enfermedad renal crónica leve-moderada y fibrilación auricular tiene un beneficio clínico neto, aunque no existen datos concluyentes del riesgo-beneficio en estadios más avanzados de enfermedad renal crónica, especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en diálisis. El tratamiento con antagonistas de la vitamina K en pacientes con enfermedad renal crónica se asocia con una baja calidad en la anticoagulación y un mayor riesgo de sangrado.

3 Los ensayos clínicos aleatorizados pivotaes han demostrado un beneficio clínico neto de los anticoagulantes orales de acción directa frente a warfarina en la fibrilación auricular no valvular en pacientes con enfermedad renal crónica leve-moderada, pero existe poca evidencia en pacientes con fibrilación auricular y enfermedad renal crónica estadio 4 o superior. Los estudios observacionales sugieren que el beneficio se mantiene en los pacientes con enfermedad renal crónica no en diálisis (ERC-ND), pero de forma controvertida en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal en diálisis (ERC-D).

4 Los antagonistas de la vitamina K (AVK) se asocian con un riesgo mayor de nefropatía asociada a los anticoagulantes (NAA), fracaso renal agudo (FRA) y progresión más rápida de la enfermedad renal crónica que los anticoagulantes orales de acción directa, especialmente en los pacientes con enfermedad renal crónica.

5 En pacientes con fibrilación auricular no valvular, el deterioro de la función renal es frecuente y se asocia a peores resultados clínicos. La función renal debe controlarse periódicamente y la dosis de anticoagulantes orales de acción directa ajustarse para evitar sobre o infradosificar. La función renal debería monitorizarse utilizando el CG-CrCle, en lugar del FGe para el ajuste de dosis de ACODs.

6 Los antagonistas de la vitamina K (AVK) se han asociado a un incremento de riesgo de calcificación vascular y valvular en enfermedad renal crónica y probablemente a un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas, especialmente relevantes en la enfermedad renal crónica.

TABLAS

TABLA 1. Propiedades farmacológicas de los ACODs y ajuste de dosis según función renal.

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
Biodisponibilidad	3-7%	50 %	66-100%	62 %
Unión a proteínas	35 %	87 %	>90%	55 %
Vida media	12-14 horas	~ 12 horas	5-9 h (jóvenes). 11-13 h (ancianos)	10-14 horas
Eliminación renal	>80%	27 %	33 %	50 %
Dializabilidad	Sí (50-60%)	Poca	No	No
Antídoto	Idarucizumab	Andexanet alfa	Andexanet alfa	Andexanet alfa
Dosis habitual	150 mg c/12h o 110 mg c/12h (Europa)	5 mg c/12h	20 mg/d	60 mg/d
Ajuste de dosis por función renal				
Europa (EMA)	CrCl 30-50 110 mg c/12h si alto riesgo de sangrado. CrCl<30 contraindicado	CrCl>30: Crp ≥1.5 mg/dl y 1 ó 2 (edad ≥80 años o peso ≤ 60 kg) 2,5 mg c/12h, de lo contrario 5 mg cada 12 hs CrCl ≤30 2,5 mg c/12h CrCl<15 contraindicado	- CrCl 15-50 15 mg/d. - CrCl<15 contraindicado	- CrCl 15-50 30 mg/d. - CrCl<15 contraindicado
Estados Unidos (FDA)	- CrCl>30 150 mg c/12h. - CrCl 15-30 75 mg c/12h. - CrCl<15 contraindicado	- Al menos 2/3, Crp ≥1.5 mg/dl, ≥80 años, peso ≤ 60 kg 2,5 mg c/12h, de lo contrario 5 mg c/12h - ERCA 5 mg c/12h (<80 años o peso >60 kg)	- CrCl 15-50 15 mg/d. - CrCl<15 o diálisis 15 mg/d (escasos datos)	- CrCl>95 contraindicado. CrCl 15-50 30 mg/d. CrCl<15 contraindicado.

CrCl aclaramiento de creatinina. Crp Creatinina plasmática.

Tabla 1.

Tabla 2. Estudios con ACODs vs. AVK o no AO en pacientes con ERC

Referencias	Diseño del estudio	Pacientes	Tipo de ACOD	Comparativa	Resultados de eficacia (HR, 95% IC)*	Resultados de seguridad (HR, 95% CI)*
Lee et al. (47)	Retrospectivo.	FGe<60 ml/min/1.73m ²	Dabigatran Rivaroxaban (n=59)	AVK (n=174)	Ictus (HR 0.78, 0.21-3.00). Compuesto de muerte, hospitalización e ictus (HR 0.3, 0.11-0.77). No diferencias en mortalidad	Sangrado mayor (HR 0.23, 0.07-0.69)
Harel et al. (48)	De base poblacional. Estudio anidado de casos controles	Estadios ERC 3-4, ≥66 años	Dabigatran (n=200). Rivaroxaban (n=33)	AVK (n=8176).		Sangrado mayor: Dabigatran (odds ratio ajustado (aOR), 0.9, 0.64-1.25). Rivaroxaban (aOR, 0.97, 0.44-2.11) vs warfarina.
Stanton et al. (49)	RetrospectivoCohorte emparejada.	CrCl<25 ml/min o ERCD (FA 72,6%)	Apixaban (n=73)	AVK (n=73)	Ictus (7.5 vs 7.5%)	Sangrado mayor (9.6 vs 17.8%, p=0.149)
Weir et al. (50)	RetrospectivoIPTW	ERC (CrCl<50 ml/min)	Rivaroxaban (n=229)	AVK (n=647)	II (HR 0.09, 0.01-0.72). Evento compuesto (TEV, IAM, II) (HR 0.56; 0.26-1.18).	Sangrado mayor (HR 1.20, 0.66-2.20)
Shin et al. (56)	Retrospectivo. Propensity score. Cohorte emparejada.	FGe<60 ml/min/1.73m ²	Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban. (n=1122)	AVK (n=1122)	II (HR 1.02, 0.76-1.37)	Sangrado (HR 1.23, 1.02-1.48)
Di Lullo et al. (57)	Retrospectivo	ERC estadio 3b-4	Rivaroxaban (n=247)	AVK (n=100)	Todos los ictus (warfarina 25 en 24 pacientes vs 0 con rivaroxaban p<0.002)	Sangrado GI (8 warfarina vs 2 rivaroxaban, p<0.001)
Becattini et al. (51)	Prospectivo.	ERC estadio 1-4 (n=449)	Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban.	Estable vs DFR		Sangrado mayor (HR 1.02, 1.01-1.04) por cada descenso de 1ml/min ³ en el FGe. (HR 2.43, 1.33-4.45) para DFR con cambios en el estadio de TFGe
Kumar et al. (52)	De base poblacional. RetrospectivoPropensity score.	FA incidente, ERC (FGe<50 ml/min/1.73m ²) y ≥65 años, (pacientes en diálisis excluidos)	AO (n=2424). ACODs o AVK.	No AO (n=2424)	II (HR 2.60, 2.00-3.38). Mortalidad (HR 0.82, 0.74-0.91)	Sangrado (HR 2.42, 1.44-4.05)
Schafer et al. (53)	Retrospectivo	ERC estadios 4-5 o diálisis (FANV o TEV)	Apixaban (n=302)	AVK (n=302)	I/ES similar en ambos grupos en cada uno de los periodos	Sangrado 0-3 meses (OR 0.58; IC 0.31-1.11), 6-12 meses (OR 0.16; 0.05-0.5)
Loo et al. (58)	De base poblacional. Retrospectivo. Propensity score.	ERC estadio 3-5, diálisis y receptor de trasplante renal y FA incidente	Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran, Edoxaban. (n=2596)	AVK (n=2596)	II/ES (HR 0.79, 0.40-1.58)	Sangrado mayor (HR 0.88, 0.47-1.62). Sangrado GI (HR 0.99, 0.63-1.55)
Bonneimer et al. (55)	Base de datos retrospectiva. Propensity score.	Nuevos usuarios de AO en ERC	Rivaroxaban (n=4164)	AVK (n=7002)	II (HR 0.72, 0.55-0.94)	HIC (HR 0.66, 0.38-1.14)
Coleman et al. (59)	Retrospectivo	ERC estadio 4-5 (88% estadio 5 o hemodiálisis)	Rivaroxaban (n=1986)	AVK (n=4848)	I/ES (HR 0.55, 0.27-1.10). II (HR 0.67, 0.30-1.50)	Sangrado mayor (HR 0.68, 0.47-0.99)

ACODs: Anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) AVK: Antagonistas de la Vitamina K. AO: Anticoagulación oral.

Tabla 2.

Tabla 3 (Cont Tabla 2). Estudios con ACODs vs. AVK o no AO en pacientes con ERC

Referencias	Diseño del estudio	Pacientes	Tipo de ACOD	Comparativa	Resultados de eficacia (HR, 95% IC)*	Resultados de seguridad (HR, 95% CI)*
Wetmore et al.	Retrospectivo. IPTW	ERC estadio 3-5 (no en diálisis)	Apixaban (n=6738).	AVK (n=10529)	I/ES (HR 0.70, 0.51-0.96 para AO. ACODs (HRa 3.1, 2.1-4.6) vs no AO. ACODs (HRa 1.1, 0.3-3.4) vs no AO.	Sangrado mayor (HR 0.47, 0.37-0.59 para AO. ACODs (HRa 3.1, 1.9-5.2).
Chan et al. (61)	Retrospectivo	ERC estadio 4-5 (25% en diálisis)	ACODs (n=280). AVK (n=520)	No AO (n=2971)	II/ES (HR 0.93, 0.46-1.9)	Sangrado mayor (HR 0.91, 0.65-1.28)
Weir et al. (27)	Retrospectivo Propensity score.	ERC estadio 4-5 y diálisis	Rivaroxaban (n=781)	AVK (n=1536)	Apixaban: ictus (HR 0.57, 0.43-0.75), mortalidad (HR 0.68, 0.56-0.83); Dabigatran: ictus (HR 0.94, 0.65-1.35), mortalidad (HR 0.68, 0.48-0.98); Rivaroxaban: ictus (HR 0.69, 0.51-0.94), mortalidad (HR 0.73, 0.58-0.91). Sin interacción entre el tratamiento y el FGe para ningún evento	Sangrado mayor. Apixaban (HR 0.51, 0.44-0.61). Dabigatran (HR 0.57, 0.43-0.75). Rivaroxaban (HR 0.84, 0.72-0.99)
Yao et al. (62)	Retrospectivo sobre base de datos administrativa de Estados Unidos. IPTW	Nuevos usuarios de AO. FGe≥15 ml/min/1.73m ²	Apixaban (n=10880). Dabigatran (n=3007). Rivaroxaban (n=8269).	AVK (n=10680).	Evento CV o mortalidad (HR 0.82, 0.75-0.90). Interacción FGe y el evento 1º según clase de AO (p=0.02) FGe ≥60 (HR 1.01, 0.92-1.12), FGe 30-59 (HR 0.83, 0.75-0.93), FGe<30 (HR 0.75, 0.51-1.10)	Sangrado mayor. Rivaroxaban (HR 0.93, 0.44-1.97). Dabigatran (HR 1.77, 0.54-5.81)
Ashley et al. (63)	Retrospectivo Poblacional, High dimensional propensity score.	Pacientes incidentes, ≥66 años, que inician AO en cualquier estadio de ERC	ACODs (n=27552). Dabigatran 32%, rivaroxaban 41%, apixaban 27%.	AVK (N=27552)	Hospitalización o muerte por sangrado vs warfarina: Dabigatran (RR 1.48, 1.21-1.81). Rivaroxaban (RR 1.38, 1.03-1.83). Muerte por sangrado: Dabigatran (RR 1.78, 1.18-2.68). Rivaroxaban (RR 1.71, 0.94-3.12).	Sangrado mayor 0 vs 5.8%, p=NS
Jang et al. (133)	Retrospectivo	ERC estadios 3-5 (n=150)	Rivaroxaban (n=52) Dabigatran (n=13)	Apixaban (n=84)	Ictus Rivaroxaban (HR 0.97, 0.30-3.18) Dabigatran (HR 6.58, 1.35-32.02)	
Chan et al. (65)	Retrospectivo	Pacientes en hemodiálisis. Base de datos de Fresenius Medical Care en Norte América. (n=29977)	Rivaroxaban (n=244). Dabigatran (n=281)	AVK (n=8064). Aspirina (n=6018)		
Sarrat et al. (66)	Retrospectivo. En centro	Pacientes en hemodiálisis.	Apixaban (n=40)	AVK (n=120)		

Tabla 3.

Tabla 4 (Cont Tabla 3). Estudios con ACODs vs. AVK o no AO en pacientes con ERC

Referencias	Diseño del estudio	Pacientes	Tipo de ACOD	Comparativa	Resultados de eficacia (HR, 95% IC)*	Resultados de seguridad (HR, 95% CI)*
Siontis et al. (67)	Cohorte retrospectiva. Propensity score	Pacientes en diálisis de Medicare.	Apixaban (n=2351)	AVK (n=7053)	I/ES (HR 0.88, 0.69-1.12). Mortalidad (HR 0.85, 0.71-1.01)	Sangrado mayor (HR 0.72, 0.59-0.87). Sangrado intracranial (HR 0.79, 0.49-1.26)
Mavrakanas et al. (69)	Retrospectivo de cohorte del US Renal Data System de Estados Unidos. Propensity score.	Pacientes en diálisis con FA incidente.	Apixaban (n=521)	Sin tratamiento (n=1561)	Ictus, TIA, ES (HR 1.24, 0.69-2.23). Mortalidad (HR 0.58, 0.43-0.78)	Sangrado fatal o intracranial (HR 2.74, 1.37-5.47)
See et al. (68)	RetrospectivoCohorte de base poblacional Propensity score.	Pacientes en diálisis con FANV	ACODs (n=448)	Warfarina (n=448)	II/ES (HR 1.21, 0.76-1.92)	HIC (HR 0.78, 0.29-2.1). Sangrado mayor (HR 0.98, 0.64-1.51)
See et al. (68)	RetrospectivoCohorte de base poblacional. Propensity score.	Pacientes en diálisis con FANV	AO (n=2977)	No AO (n=2977)	II/ES (HR 1.54, 1.29-1.84)	HIC (HR 1.41, 0.99-2.02). Sangrado mayor (HR 1.14, 0.97-1.34)
Miao et al. (70)	Retrospectivo IPTW	ERCT o pacientes en diálisis	Rivaroxaban (n=787)	Apixaban (n=1836)	I/SE (HR 1.18, 0.53-2.63). II (HR 1.12, 0.45-2.76)	Sangrado mayor (HR 1.00, 0.63-1.58)
Lin et al. (134)	Retrospectivo Cohorte de base poblacional de Taiwan IPTW	ERCT	Rivaroxaban (n=173)	Warfarina (n=3185)	I/ES (SHRa: 0.36, 0.17-0.79)	Sangrado mayor (SHRa: 0.86, 0.50-1.47). Sangrado no mayor clínicamente relevante (SHRa: 0.74, 0.48-1.13). Sangrado GI (SHRa: 0.56, 0.34-0.91). Sangrado intracranial (SHRa: 0.62, 0.24-1.6).

*A menos que se indique lo contrario, ACODs anticoagulantes orales de acción directa. AVK antagonistas vitamina K. CrCl aclaramiento de creatinina. DFR deterioro de la función renal. ERC enfermedad renal crónica. ERCT enfermedad renal crónica terminal. ES embolismo sistémico. FA fibrilación auricular. FANV fibrilación auricular no valvular. GI gastrointestinal. HIC hemorragia intracranial. HRa hazard ratio ajustado. II ictus isquémico. IAM infarto de miocardio. IC intervalo de confianza. IPTW Inverse-probability-of-treatment weighting approach. AO anticoagulación oral. TEV tromboembolismo venoso. FGe filtrado glomerular estimado

Tabla 4.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lip GYH. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost.* (2011) 9:344&51. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04302.x [Pubmed]
2. Ali AN, Abdelhafiz A. Clinical and economic implications of AF related stroke. *J Atr Fibrillation.* (2016) 8:1279. doi: 10.4022/jafib.1279 [Pubmed]
3. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet.* (2017) 389:1238&52. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5 [Pubmed]
4. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990&2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet.* (2020) 395:709&33. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3 [Pubmed]
5. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, Clase CM, Deo R, Herzog CA, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Eur Heart J.* (2018) 39:2314&25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy060 [Pubmed]
6. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J.* (2009) 158:629&36. doi: 10.1016/j.ahj.2009.06.031 [Pubmed]
7. Bansal N, Fan D, Hsu CY, Ordonez JD, Marcus GM, Go AS. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation.* (2013) 127:569&74. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.123992 [Pubmed]
8. Oduyayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* (2016) 354:i4482. doi: 10.1136/bmj.i4482 [Pubmed]
9. Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GYH. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* (2016) 68:1452&64. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.057 [Pubmed]
10. Engelmann MDM, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* (2005) 26:2083&92. doi: 10.1093/eurheartj/ehi350 [Pubmed]
11. Wang X, Shapiro JI. Evolving concepts in the pathogenesis of uraemic cardiomyopathy. *Nature Rev Nephrol.* (2019) 15:159&75. doi: 10.1038/s41581-018-0101-8 [Pubmed]
12. Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* (2012) 367:625&35. doi: 10.1056/NEJMoa1105594 [Pubmed]
13. Yuzawa Y, Kuronuma K, Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, Tachibana E, et al, On Behalf Of The Sakura AF Registry Investigators. Relationship between the Renal Function and Adverse Clinical Events in Patients with Atrial Fibrillation: A Japanese Multicenter Registry Substudy. *J Clin Med.* (2020); 9(1):167. doi: 10.3390/jcm9010167. [Pubmed]
14. De Vriese AS, Heine G. Anticoagulation management in hemodialysis patients with atrial fibrillation: evidence and opinion. *Nephrol Dial Transplant.* (2021) gfab060. doi: 10.1093/ndt/gfab060 [Pubmed]
15. Vincenti A, Passini E, Fabbrini P, Luise MC, Severi S, Genovesi S. Recurrent intradialytic paroxysmal atrial fibrillation: hypotheses on onset mechanisms based on clinical data and computational analysis.

Europace. (2014) 16:396-404. doi: 10.1093/europace/eut346 [PubMed]

16. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* (2007) 146:857-67. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007 [PubMed]

17. Riva N, Ageno W. Pros and cons of vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost.* (2015) 41:178-87. doi: 10.1055/s-0035-1544231 [PubMed]

18. Cozzolino M, Mangano M, Galassi A, Ciceri P, Messa P, Nigwekar S. Vitamin K in chronic kidney disease. *Nutrients.* (2019) 11:168. doi: 10.3390/nu11010168 [PubMed]

19. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2011) 6:2599-604. doi: 10.2215/CJN.02400311 [PubMed]

20. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies. *Chest.* (2016) 149:951-9. doi: 10.1378/chest.15-1719 [PubMed]

21. Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, Wang L, Randhawa AK, Abela G, et al. Association between use of warfarin for atrial fibrillation and outcomes among patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open.* (2020) 3:e202175. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2175 [PubMed]

22. Pokorney SD, Black-Maier E, Hellkamp AS, Friedman DJ, Vemulapalli S, Granger CB, et al. Oral anticoagulation and cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol.* (2020) 75:1299-308. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.019 [PubMed]

23. Agarwal MA, Potukuchi PK, Sumida K, Naseer A, Molnar MZ, George LK, et al. Clinical outcomes of warfarin initiation in advanced chronic kidney disease patients with incident atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* (2020) 6:1658-68. doi: 10.1016/j.jacep.2020.06.036 [PubMed]

24. Burlacu A, Genovesi S, Ortiz A, Combe C, Basile C, Schneditz D, et al. Pros and cons of antithrombotic therapy in end-stage kidney disease: a 2019 update. *Nephrol Dial Transplant.* (2019) 34:923-33. doi: 10.1093/ndt/gfz040 [PubMed]

25. Szummer K, Gasparini A, Eliasson S, Ärnlöv J, Qureshi AR, Bárány P, et al. Time in therapeutic range and outcomes after warfarin initiation in newly diagnosed atrial fibrillation patients with renal dysfunction. *J Am Heart Assoc.* (2017) 6:e004925. doi: 10.1161/JAHA.116.004925 [PubMed]

26. Bonde AN, Lip GYH, Kamper AL, Staerk L, Torp-Pedersen C, Gislason G, et al. Renal function, time in therapeutic range and outcomes in warfarin-treated atrial fibrillation patients: a retrospective analysis of nationwide registries. *Thromb Haemost.* (2017) 117:2291-99. doi: 10.1160/TH17-03-0198 [PubMed]

27. Weir MR, Ashton V, Moore KT, Shrivastava S, Peterson ED, Ammann EM. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV-V chronic kidney disease. *Am Heart J.* (2020) 223:3-11. doi: 10.1016/j.ahj.2020.01.010 [PubMed]

28. Reborá P, Moia M, Carpenedo M, Valsecchi MG, Genovesi S. Best quality indicator of vitamin K antagonist therapy to predict mortality and bleeding in haemodialysis patients with atrial fibrillation. *Blood Transfus.* (2020). doi: 10.2450/2020.0217-20 [PubMed]

29. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol.* (2009) 20:912-21. doi: 10.1681/ASN.2008070802 [PubMed]

30. Limdi NA, Nolin TD, Booth SL, Centi A, Marques MB, Crowley MR, et al. Influence of kidney function on risk of suprathreshold international normalized ratio-related hemorrhage in warfarin users: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* (2015) 65:701-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.004 [Pubmed]
31. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* (2011) 365:883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638 [Pubmed]
32. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* (2009) 361:1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561 [Pubmed]
33. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* (2011) 365:981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039 [Pubmed]
34. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* (2013) 369:2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907 [Pubmed]
35. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* (2014) 383:955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0 [Pubmed]
36. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nature Rev Nephrol.* (2018) 14:337-51. doi: 10.1038/nrneph.2018.19 [Pubmed]
37. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W, et al. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost.* (2013) 11:756-60. doi: 10.1111/jth.12149 [Pubmed]
38. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* (2011) 32:2387-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehr342 [Pubmed]
39. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* (2012) 33:2821-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehs274 [Pubmed]
40. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) trial analysis. *Circulation.* (2014) 129:961-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628 [Pubmed]
41. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation.* (2016) 134:24-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361 [Pubmed]
42. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* (2016) 1:451-60. doi:

10.1001/jamacardio.2016.1170 [Pubmed]

43. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* (2017) 11:CD011373. doi:

10.1002/14651858.CD011373.pub2 [Pubmed]

44. Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, Jun M, Toyama T, Gallagher MP, et al. Benefits and harms of oral anticoagulant therapy in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* (2019) 171:181&9. doi:

10.7326/M19-0087 [Pubmed]

45. Andò G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol.* (2017)

231:162& 9. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.303 [Pubmed]

46. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, Hohnloser SH, Wojdyla DM, Garonzik S, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Circulation.*

(2020) 141:1384& 92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059 [Pubmed]

47. Lee KH, Park HW, Cho JG, Yoon NS, Kim SS, Kim MR, et al. Comparison of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin on clinical outcomes in atrial fibrillation patients with renal dysfunction. *Europace.* (2015) 17 (Suppl. 2):ii69&75. doi: 10.1093/europace/euv198 [Pubmed]

48. Harel Z, Mamdani M, Juurlink DN, Garg AX, Wald R, Yao Z, et al. Novel oral anticoagulants and the risk of major hemorrhage in elderly patients with chronic kidney disease: a nested case-control study. *Can J Cardiol.* (2016) 32: 986.e17&22. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.013 [Pubmed]

49. Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. *Pharmacother.* (2017) 37:412&9. doi: 10.1002/phar.1905 [Pubmed]

50. Weir MR, Berger JS, Ashton V, Laliberté F, Brown K, Lefebvre P, et al. Impact of renal function on ischemic stroke and major bleeding rates in nonvalvular atrial fibrillation patients treated with warfarin or rivaroxaban: a retrospective cohort study using real-world evidence. *Curr Med Res Opin.* (2017)

33:1891&900. doi: 10.1080/03007995.2017.1339674 [Pubmed]

51. Becattini C, Giustozzi M, Ranalli MG, Bogliari G, Cianella F, Verso M, et al. Variation of renal function over time is associated with major bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants for atrial fibrillation. *J ThrombHaemost.* (2018) 16:833&41. doi: 10.1111/jth.13985 [Pubmed]

52. Kumar S, De Lusignan S, McGovern A, Correa A, Hriskova M, Gatenby P, et al. Ischaemic stroke, haemorrhage, and mortality in older patients with chronic kidney disease newly started on anticoagulation for atrial fibrillation: a population-based study from UK primary care. *BMJ.* (2018)

360:k342. doi: 10.1136/bmj.k342 [Pubmed]

53. Schafer JH, Casey AL, Dupre KA, Staubes BA. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with advanced chronic kidney disease. *Ann Pharmacother.* (2018) 52:1078&84. doi:

10.1177/1060028018781853 [Pubmed]

54. Wetmore JB, Roetker NS, Yan H, Reyes JL, Herzog CA. Direct- acting oral anticoagulants versus warfarin in medicare patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Stroke.* (2020) 51:2364&

73. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.028934 [Pubmed]

55. Bonnemeier H, Huelsebeck M, Kloss S. Comparative effectiveness of rivaroxaban versus a vitamin K antagonist in patients with renal impairment treated for non-valvular atrial fibrillation in Germany & A retrospective cohort study. *Int J Cardiol Heart Vasc.* (2019) 23:100367. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.100367

[Pubmed]

56. Shin JI, Secora A, Caleb Alexander G, Inker LA, Coresh J, Chang AR, et al. Risks and benefits of direct oral anticoagulants across the spectrum of GFR among incident and prevalent patients with atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2018) 13:1144-52. doi: 10.2215/CJN.13811217 [Pubmed]
57. Di Lullo L, Tripepi G, Ronco C, De Pascalis A, Barbera V, Granata A, et al. Safety and effectiveness of rivaroxaban and warfarin in moderate-to-advanced CKD: real world data. *J Nephrol.* (2018) 31:751-6. doi: 10.1007/s40620-018-0501-7 [Pubmed]
58. Loo SY, Coulombe J, Dell'Aniello S, Brophy JM, Suissa S, Renoux C. Comparative effectiveness of novel oral anticoagulants in UK patients with non-valvular atrial fibrillation and chronic kidney disease: a matched cohort study. *BMJ Open.* (2018) 8:e019638. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019638 [Pubmed]
59. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK, et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and severe kidney disease or undergoing hemodialysis. *Am J Med.* (2019) 132:1078-83. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.04.013 [Pubmed]
60. Makani A, Saba S, Jain SK, Bhonsale A, Sharbaugh MS, Thoma F, et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* (2020) 125:210-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.033 [Pubmed]
61. Chang SH, Wu CC V., Yeh YH, Kuo CF, Chen YL, Wen MS, et al. Efficacy and Safety of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and stages 4 or 5 chronic kidney disease. *Am J Med.* (2019) 132:1335-43.e6. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.06.006 [Pubmed]
62. Yao X, Inselman JW, Ross JS, et al. Comparative effectiveness and safety of oral anticoagulants across kidney function in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* (2020) 13:e006515. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006515 [Pubmed]
63. Ashley J, McArthur E, Bota S, Harel Z, Battistella M, Molnar AO, et al. Risk of cardiovascular events and mortality among elderly patients with reduced GFR receiving direct oral anticoagulants. *Am J Kidney Dis.* (2020) 76:311-20. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.02.446 [Pubmed]
64. Malhotra K, Ishfaq MF, Goyal N, Katsanos AH, Parissis J, Alexandrov AW, et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* (2019) 92:e2421-31. doi: 10.1212/WNL.0000000000007534 [Pubmed]
65. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation.* (2015) 131:972-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113 [Pubmed]
66. Sarratt SC, Nesbit R, Moye R. Safety outcomes of apixaban compared with warfarin in patients with end-stage renal disease. *Ann Pharmacother.* (2017) 51:445-50. doi: 10.1177/1060028017694654 [Pubmed]
67. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE, He K, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation.* (2018) 138:1519-29. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418 [Pubmed]
68. See LC, Lee HF, Chao TF, Li PR, Liu JR, Wu LS, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants in an Asian population with atrial fibrillation undergoing dialysis: a population-based cohort study and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther.* (2020) doi: 10.1007/s10557-020-07108-4 [Pubmed]
69. Mavrakanas TA, Garlo K, Charytan DM. Apixaban versus no anticoagulation in patients undergoing

long-term dialysis with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2020) 15:1146&54. doi: 10.2215/CJN.116 50919 [Pubmed]

70. Miao B, Sood N, Bunz TJ, Coleman CI. Rivaroxaban versus apixaban in non- valvular atrial fibrillation patients with end-stage renal disease or receiving dialysis. *Eur J Haematol.* (2020) 104:328&35. doi: 10.1111/ejh.13383 [Pubmed]

71. Sy J, Hsiung JT, Edgett D, Kalantar-Zadeh K, Streja E, Lau WL. Cardiovascular and bleeding outcomes with anticoagulants across kidney disease stages: analysis of a national US cohort. *Am J Nephrol.* (2021) 52:199&208. doi: 10.1159/000514753 [Pubmed]

72. Kuno T, Takagi H, Ando T, Sugiyama T, Miyashita S, Valentin N, et al. Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Dialysis., *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(3) 273-285. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.059>. [Pubmed]

73. de Vriese AS, Caluwé R, Pyfferoen L, de Bacquer D, de Boeck K, Delanote J, et al. Multicenter randomized controlled trial of Vitamin K antagonist replacement by rivaroxaban with or without vitamin K2 in hemodialysis patients with atrial fibrillation: the Valkyrie study. *J Am Soc Nephrol.* (2020) 31:186&96. doi: 10.1681/ASN.2019060579 [Pubmed]

74. de Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H, De Boeck K, De Bacquer D. Safety and efficacy of vitamin K antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a multicenter randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* (2021) 32:1474&83. doi: 10.1681/ASN.2020111566 [Pubmed]

75. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC, et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin. *Circulation.* (2016) 134:37& 47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890 [Pubmed]

76. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time&A RE-LY trial analysis. *Am Heart J.* (2018) 198:169&77. doi: 10.1016/j.ahj.2017.10.015 [Pubmed]

77. Posch F, Ay C, Stöger H, Kreutz R, Beyer-Westendorf J. Longitudinal kidney function trajectories predict major bleeding, hospitalization and death in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Int J Cardiol.* (2019) 282:47&52. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.089 [Pubmed]

78. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* (2017) 70:2621&32. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087 [Pubmed]

79. Fanola CL, Mooney D, Cowan AJ, Ko D, Sisson EK, Henault LE, et al. Incidence of severe renal dysfunction among individuals taking warfarin and implications for non&vitamin K oral anticoagulants. *Am Heart J.* (2017) 184:150&5. doi: 10.1016/j.ahj.2016.08.017 [Pubmed]

80. Fauchier L, Bisson A, Clementy N, Vourc&h P, Angoulvant D, Babuty D, et al. Changes in glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J.* (2018) 198:39&45. doi: 10.1016/j.ahj.2017.12.017 [Pubmed]

81. 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& 90. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.600 [Pubmed]

82. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GYH, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* (2017) 356:j510. doi: 10.1136/bmj.j510

[Pubmed]

83. Fernandez-Prado R, Castillo-Rodriguez E, Velez-Arribas FJ, Gracia-Iguacel C, Ortiz A. Creatinine clearance is not equal to glomerular filtration rate and Cockcroft-Gault equation is not equal to CKD-EPI collaboration equation. *Am J Med.* (2016) 129:1259-63. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.08.019 [Pubmed]
84. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for the evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* (2013) (Suppl. 2012):1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.77 [Pubmed]
85. Andrade JG, Hawkins NM, Fordyce CB, Deyell MW, Er L, Djurdjev O, et al. Variability in non-vitamin K antagonist oral anticoagulants dose adjustment in atrial fibrillation patients with renal dysfunction: the influence of renal function estimation formulae. *Can J Cardiol.* (2018) 34:1010-8. doi: 10.1016/j.cjca.2018.04.019 [Pubmed]
86. Manzano-Fernández S, Andreu-Cayuelas JM, Marín F, Orenes- Piñero E, Gallego P, Valdés M, et al. Comparison of estimated glomerular filtration rate equations for dosing new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol.* (2015) 68:497-504. doi: 10.1016/j.recesp.2014.06.027 [Pubmed]
87. Nabiee M, Dashti-Khavidaki S, Khajeh B. Dose discordance of direct acting oral anticoagulants using different equations for estimating GFR: a literature review. *Expert Rev Clin Pharmacol.* (2020) 13:857-63. doi: 10.1080/17512433.2020.1798759 [Pubmed]
88. Cemin R, Foco L, Zoccali C, De Caterina R. Should we continue assessing glomerular filtration rate with the Cockcroft-Gault formula in NOAC- treated patients? The Magnitude of the Problem. *J Clin Med.* (2020) 9:1893. doi: 10.3390/jcm9061893 [Pubmed]
89. Hughes S, Szeki I, Nash MJ, Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease patients - the practical aspects. *Clin Kidney J.* (2014) 7:442-449. doi: 10.1093/ckj/sfu080 [Pubmed]
90. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, et al. Acute Kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis.* (2009) 54:1121-6. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.04.024 [Pubmed]
91. De Aquino Moura KB, Behrens PMP, Pirolli R, Sauer A, Melamed D, Veronese FV, et al. Anticoagulant-related nephropathy: systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J.* (2019) 12:400-7. doi: 10.1093/ckj/ sfy133 [Pubmed]
92. Brodsky SV, Collins M, Park E, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy G, et al. Warfarin therapy that results in an international normalization ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* (2010) 115:c142-6. doi: 10.1159/000312877 [Pubmed]
93. Brodsky SV, Satoskar A, Hemminger J, Rovin B, Hebert L, Ryan MS, et al. Anticoagulant-related nephropathy in kidney biopsy: a single-center report of 41 cases. *Kidney Med.* (2019) 1:51-6. doi: 10.1016/j.xkme.2019.03.002 [Pubmed]
94. Shin JI, Luo S, Alexander GC, Inker LA, Coresh J, Chang AR, et al. Direct Oral Anticoagulants and Risk of Acute Kidney Injury in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* (2018) 71:251-2. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.089 [Pubmed]
95. Chan YH, Yeh YH, Hsieh MY, Chang CY, Tu HT, Chang SH, et al. The risk of acute kidney injury in Asians treated with apixaban, rivaroxaban, dabigatran, or warfarin for non-valvular atrial fibrillation: a nationwide cohort study in Taiwan. *Int J Cardiol.* (2018) 265:83-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2018. 02.075

[Pubmed]

96. Coleman CI, Kreutz R, Sood N, Bunz TJ, Meinecke AK, Eriksson D, et al. Rivaroxaban's Impact on Renal Decline in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A US MarketScan Claims Database Analysis. *Clin Appl Thromb*. (2019) 132:1078&83. doi: 10.1177/1076029619868535 [Pubmed]
97. Hernandez AV, Bradley G, Khan M, Fratoni A, Gasparini A, Roman YM, et al. Rivaroxaban vs. warfarin and renal outcomes in non-valvular atrial fibrillation patients with diabetes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. (2020) 6:301&7. doi: 10.1093/ehjqcco/qcz047 [Pubmed]
98. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol*. (2015) 65:2481& 93. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.577 [Pubmed]
99. Pastori D, Ettorre E, Lip GYH, Sciacqua A, Perticone F, Melillo F, et al. Association of different oral anticoagulants use with renal function worsening in patients with atrial fibrillation: a multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. (2020) 86:2455&63. doi: 10.1111/bcp.14350 [Pubmed]
100. Posch F, Ay C, Stöger H, Kreutz R, Beyer-Westendorf J. Exposure to vitamin K antagonists and kidney function decline in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Res Pract Thromb Haemost*. (2019) 3:207&16. doi: 10.1002/rth2.12189 [Pubmed]
101. Wetmore JB, Yan H, Herzog CA, Weinhandl E, Reyes JL, Roetker NS. CKD progression in medicare beneficiaries with nonvalvular atrial fibrillation treated with apixaban versus warfarin. *Am J Kidney Dis*. (2021) 78:180& 9. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.12.004 [Pubmed]
102. Ichikawa H, Shimada M, Narita M, Narita I, Kimura Y, Tanaka M, et al. Rivaroxaban, a direct factor Xa inhibitor, ameliorates hypertensive renal damage through inhibition of the inflammatory response mediated by protease-activated receptor pathway. *J Am Heart Assoc*. (2019) 8:e012195. doi: 10.1161/JAHA.119.012195 [Pubmed]
103. Townsend RR. Arterial stiffness in CKD: a review. *Am J Kidney Dis*. (2019) 73:240&247. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.04.005 [Pubmed]
104. Nelson AJ, Raggi P, Wolf M, Gold AM, Chertow GM, Roe MT. Targeting vascular calcification in chronic kidney disease. *JACC Basic Transl Sci*. (2020) 5:398&412. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.02.002 [Pubmed]
105. Andrews J, Psaltis PJ, Bayturan O, Shao M, Stegman B, Elshazly M, et al. Warfarin use is associated with progressive coronary arterial calcification: insights from serial intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc Imaging*. (2018) 11:1315&23. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.04.010 [Pubmed]
106. Tantisattamo E, Han KH, Charles O'Neill W. Increased vascular calcification in patients receiving warfarin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. (2015) 35:237& 42. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304392 [Pubmed]
107. Mac-Way F, Poulin A, Utescu MS, De Serres SA, Marquis K, Douville P, et al. The impact of warfarin on the rate of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. (2014) 29:2113&20. doi: 10.1093/ndt/gfu224 [Pubmed]
108. Namba S, Yamaoka-Tojo M, Kakizaki R, Nemoto T, Fujiyoshi K, Hashikata T, et al. Effects on bone metabolism markers and arterial stiffness by switching to rivaroxaban from warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels*. (2017) 32:977&82. doi: 10.1007/s00380-017-0950-2 [Pubmed]
109. Lee KH, Li SY, Liu JS, Huang CT, Chen YY, Lin YP, et al. Association of warfarin with congestive heart failure and peripheral artery occlusive disease in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J*

Chin Med Assoc. (2017);80(5):277-282. doi: 10.1016/j.jcma.2016.10.012. [Pubmed]

110. Di Lullo L, Tripepi G, Ronco C, D'Arrigo G, Barbera V, Russo D, et al. Cardiac valve calcification and use of anticoagulants: preliminary observation of a potentially modifiable risk factor. *Int J Cardiol.* (2019) 278:243-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.119 [Pubmed]

111. Di Lullo L, Lavalle C, Magnocavallo M, Mariani MV, Della Rocca DG, Severino P, et al. New evidence of direct oral anticoagulation therapy on cardiac valve calcifications, renal preservation and inflammatory modulation. *Int J Cardiol.* 2021; 345:90-97. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.10.025. [Pubmed]

112. Gaisne R, Péré M, Menoyo V, Hourmant M, Larmet-Burgeot D. Calciphylaxis epidemiology, risk factors, treatment and survival among French chronic kidney disease patients: a case-control study. *BMC Nephrol.* (2020) 21:63. doi: 10.1186/s12882-020-01722-y [Pubmed]

113. Rogers NM, Coates PTH. Calcific uraemic arteriopathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* (2008) 17:629-4. doi: 10.1097/MNH.0b013e32830f4566 [Pubmed]

114. Jeong HS, Dominguez AR. Calciphylaxis: controversies in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Am J Med Sci.* (2016) 351:217-27. doi: 10.1016/j.amjms.2015.11.015 [Pubmed]

115. Garza-Mayers AC, Shah R, Sykes DB, Nigwekar SU, Kroshinsky D. The Successful Use of Apixaban in Dialysis Patients with Calciphylaxis Who Require Anticoagulation: A Retrospective Analysis. *Am J Nephrol.* 2018;48(3):168-171. doi: 10.1159/00049188 [Pubmed]

116. King BJ, El-Azhary RA, McEvoy MT, Shields RC, McBane RD, McCarthy JT, Davis MDP. Direct oral anticoagulant medications in calciphylaxis. *Int J Dermatol.* 2017 Oct;56(10):1065-1070. doi: 10.1111/ijd.13685. [Pubmed]

117. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* (2017) 92:26-36. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.006 [Pubmed]

118. Fiordellisi W, White K, Schweizer M. A systematic review and meta-analysis of the association between vitamin k antagonist use and fracture. *J Gen Intern Med.* (2019) 34:304-11. doi: 10.1007/s11606-018-4758-2 [Pubmed]

119. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Mercuri M, Choi Y, et al. Edoxaban versus warfarin in atrial fibrillation patients at risk of falling: ENGAGE AF-TIMI 48 analysis. *J Am Coll Cardiol.* (2016) 68:1169-78. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.034 [Pubmed]

120. Lutsey PL, Norby FL, Ensrud KE, Maclellrose RF, Diem SJ, Chen LY, et al. Association of anticoagulant therapy with risk of fracture among patients with atrial fibrillation. *JAMA Intern Med.* (2020) 180:245-53. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5679 [Pubmed]

121. Lau WCY, Chan EW, Cheung CL, Sing CW, Man KKC, Lip GYH, et al. Association between Dabigatran vs Warfarin and risk of osteoporotic fractures among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA.* (2017) 317:1151-58. doi: 10.1001/jama.2017.1363 [Pubmed]

122. Lau WCY, Cheung CL, Man KKC, Chan EW, Sing CW, Lip GYH, et al. Association between treatment with apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin and risk for osteoporotic fractures among patients with atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* (2020) 173:1-9. doi: 10.7326/M19-3671 [Pubmed]

123. Binding C, Bjerring Olesen J, Abrahamsen B, Staerk L, Gislason G, Nissen Bonde A. Osteoporotic fractures in patients with atrial fibrillation treated with conventional versus direct anticoagulants. *J Am*

Coll Cardiol. (2019) 74:2150-8. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1025 [Pubmed]

124. Huang HK, Liu PPS, Hsu JY, Lin SM, Peng CCH, Wang JH, et al. Fracture risks among patients with atrial fibrillation receiving different oral anticoagulants: a real-world nationwide cohort study. *Eur Heart J.* (2020) 41:1100-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehz952 [Pubmed]

125. Huang HK, Liu PPS, Hsu JY, Lin SM, Peng CCH, Wang JH, et al. Risk of Osteoporosis in Patients With Atrial Fibrillation Using Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. *J Am Heart Assoc.* (2020) 9:e013845. doi: 10.1161/JAHA.119.013845 [Pubmed]

126. Gu ZC, Zhou LY, Shen L, Zhang C, Pu J, Lin HW, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants vs. Warfarin at risk of fractures: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* (2018) 9:348. doi: 10.3389/fphar.2018.00348 [Pubmed]

127. Genovesi S, Porcu L, Slaviero G, Casu G, Bertoli S, Sagone A, et al. Outcomes on safety and efficacy of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients undergoing dialysis. *J Nephrol.* (2021) 34:63-73. doi: 10.1007/s40620-020-00774-5 [Pubmed]

128. Xipell M, Flores-Umanzor E, Ojeda R, Arias M, Cepas-Guillén PL, Regueiro A, et al. Percutaneous left atrial appendage closure, a safe alternative to anticoagulation for patients with nonvalvular atrial fibrillation and end-stage renal disease on hemodialysis: a single center experience. *Artif Organs.* (2020) 44:513-21. doi: 10.1111/aor.13603 [Pubmed]

129. Fastner C, Brachmann J, Lewalter T, Zeymer U, Sievert H, Borggrefe M, et al. Left atrial appendage closure in patients with chronic kidney disease: results from the German multicentre LAARGE registry. *Clin Res Cardiol.* 2021 Jan;110(1):12-20. doi: 10.1007/s00392-020-01638-5. [Pubmed]

130. Ahuja KR, Ariss RW, Nazir S, Vyas R, Saad AM, Macciocca M, et al. The Association of Chronic Kidney Disease With Outcomes Following Percutaneous Left Atrial Appendage Closure. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021 Aug 23;14(16):1830-1839. doi: 10.1016/j.jcin.2021.06.008. [Pubmed]

131. Benini Tapias J, Flores-Umanzor E, Cepas-Guillén PL, Regueiro A, Sanchís L, Broseta JJ, et al. Prognostic impact of the presence of chronic kidney disease on percutaneous left atrial appendage closure for atrial fibrillation: A single center experience. *Nefrologia (Engl Ed).* 2021 Aug 3: S0211-6995(21)00130-2.. doi: 10.1016/j.nefro.2021.02.008. [Pubmed]

132. Burlacu A, Covic A. 'Some doors are better left closed': Using LAA occluders as an alternative to warfarin in very high-risk dialysed patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2018; 262:43-44. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.123. PMID: 29706394. [Pubmed]

133. Jang SM, Bahjri K, Tran H. Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation in Patients with Renal Impairment. *Pharmacy (Basel).* 2020; 8(1):30. doi: 10.3390/pharmacy8010030. [Pubmed]

134. Lin YC, Chen BL, Shih CM, Lin FY, Chen CW, Hsu CY, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin in Taiwanese patients with end-stage renal disease and nonvalvular atrial fibrillation: A real-world nationwide cohort study. *PLoS One.* 2021; 16(4):e0249940. doi: 10.1371/journal.pone.0249940. [Pubmed]
