



Artículo original

Anticoagulación en enfermedad renal crónica G4-5 en una red de hospitales de Bogotá

Nelson Iván Gamba-Pérez  ^{1,2}, Oscar Alberto Sáenz-Morales ^{1,2,3}, Carlos Hernán Calderón-Franco ², Luisa Cristina Sánchez ², and Mariana Rubio-Romero ²

¹Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia

²Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

³Clínica de Anticoagulación Subred Centro Oriente, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Gamba Pérez NI, Sáenz Morales OA, Calderón-Franco CH, Sánchez LC, Rubio Romero M. Anticoagulación en enfermedad renal crónica G4-5 en una red de hospitales de Bogotá. Rev. Colomb. Nefrol. 2023; 10(1), e750. <https://doi.org/10.22265/acnef.10.1.750>

Resumen

Contexto: la anticoagulación en pacientes con enfermedad renal crónica es un reto terapéutico debido a que la evidencia médica es escasa y los beneficios son discutibles, además, el riesgo de sangrado en estos pacientes es mayor.

Objetivo: describir los pacientes con enfermedad renal G4-5 que recibieron terapia anticoagulante oral durante por lo menos tres meses en la Subred Centro Oriente de Bogotá.

Metodología: estudio analítico de pacientes con enfermedad renal crónica G4-5 en un hospital de referencia entre enero del 2018 y diciembre del 2021, en el cual se analizaron variables sociodemográficas, clínicas y se realizó una regresión logística sobre los anticoagulantes y la frecuencia de eventos (hemorrágicos o embólicos).

Resultados: se evaluó a 75 pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica G4-5 anticoagulados, donde el anticoagulante más usado fue warfarina (76 %), seguido de apixabán (16 %) y rivaroxabán (8 %). El sangrado mayor se presentó con warfarina (8,47 %), apixabán (10 %) y rivaroxabán (16,6 %). No se encontraron diferencias significativas entre el sangrado mayor con warfarina (OR: 2,8; IC 95 %: 0,46-16,9; p = 0,262) y rivaroxabán (OR: 1,86; IC 95 %: 0,18-18,7; p = 0,596), además, el sangrado no mayor y clínicamente relevante fue del 28,9 % con warfarina. Solo se presentó una complicación trombótica en un paciente que recibió rivaroxabán.

Recepción:

13/Jun/2023

Aceptación:

13/Oct/2023

Publicación:

30/Nov/2023

✉ **Correspondencia:** Nelson Iván Gamba Pérez, Av. Cra. 9 No. 131A-02, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.
Correo-e: ngamba@unbosque.edu.co



Conclusiones: en los pacientes con enfermedad renal G4-5 que recibieron warfarina y los anticoagulantes orales directos no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la presentación de sangrado mayor y no mayor, clínicamente relevantes.

Palabras clave: anticoagulantes, enfermedad renal, fibrilación auricular, tromboembolismo pulmonar.

Anticoagulation in G4-G5 chronic kidney disease in a network of hospitals in Bogotá

Abstract

Background: Anticoagulation in patients with chronic kidney disease is a therapeutic challenge since the medical evidence is scarce and the benefits are debatable since the risk of bleeding in these patients is greater.

Purpose: To describe patients with G4-5 kidney disease who received oral anticoagulant therapy for at least 3 months in the central-eastern subnetwork of Bogotá.

Methodology: Analytical study of patients with G4-5 chronic kidney disease, in a reference hospital between January 2018 and December 2021, in which sociodemographic and clinical variables were analyzed, and a logistic regression was performed on anticoagulants and the frequency of events (hemorrhagic or embolic).

Results: 75 anticoagulated patients diagnosed with G4-5 chronic kidney disease were evaluated. The most commonly used anticoagulant was warfarin (76 %), apixaban (16 %), and rivaroxaban (8 %). Major bleeding occurred with warfarin (8.47 %), apixaban (10 %), and rivaroxaban (16.6 %). There are no significant differences between major bleeding with warfarin (OR: 2.8; 95 % CI: 0.46;16.9; p= 0.262), and rivaroxaban (OR: 1.86; 95 % CI: 0.18;18.7; p=0.596). Clinically relevant non-major bleeding was 28.9 % with warfarin. A thrombotic complication only occurred in one patient who received rivaroxaban.

Conclusions: In patients with G4-5 kidney disease who received warfarin and direct oral anticoagulants, no significant differences were found in terms of the presentation of clinically relevant major and non-major bleeding.

Keywords: Anticoagulants, Kidney Disease, Atrial Fibrillation, Pulmonary Thromboembolism.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es definida como la pérdida de la estructuralidad o la funcionalidad del riñón , lo que produce una alta carga de morbimortalidad. La Cuenta de Alto Costo (CAC) en Colombia reporta que el 4,64 % de las personas en Colombia tienen ERC estadios 4-5 [1]. En Latinoamérica, la prevalencia es aproximadamente del 9,9 % [2] y para el año 2030, aproximadamente 14,5 millones de personas tendrán ERC [3].

La ERC es un factor independiente de riesgo para el desarrollo de fibrilación auricular (FA) y enfermedad tromboembólica venosa, esto para quienes tienen indicación de anticoagulación

con warfarina y con nuevos anticoagulantes directos (DOAC) [4]. Los estudios de los DOAC que permitieron utilizarlos como anticoagulantes fueron publicados en el 2009, inicialmente con dabigatrán [5, 6] y luego aparecieron los inhibidores de Xa, rivaroxabán, apixabán y edoxabán [7–12].

Los DOAC son una alternativa terapéutica a la warfarina con claras ventajas sobre la administración, el seguimiento y un menor riesgo de sangrado, pero cuando se requieren en pacientes con ERC, estos son excluidos al tener tasas de filtración glomerular (TFG) ≤ 30 ml/min/1,73 m² para dabigatrán, rivaroxabán y edoxabán y TFG < 25 ml/min/1,73 m² en el caso de apixabán [13, 14]. La seguridad de los DOAC en pacientes con ERC ha sido descrita principalmente en estudios observacionales, registros de la vida real y metaanálisis [15–18].

Por su parte, el uso de warfarina en pacientes con ERC en hemodiálisis aumenta el proceso de calcificación vascular, el cual contribuye a desarrollar arterioesclerosis avanzada y su uso en hemodiálisis puede conducir a complicaciones potencialmente mortales de la calcifilaxis en raras ocasiones [19]. En pacientes en hemodiálisis, se ha demostrado que el uso de rivaroxabán a dosis de 10 mg evidenció una reducción en el desenlace compuesto de eventos cardiovasculares fatales y no fatales en ambos grupos de rivaroxabán, también mostró una reducción en el riesgo de sangrado amenazante para la vida, mayor en el grupo de rivaroxabán solo y con suplencia de vitamina K2 (HR: 0,39; IC 95 %: 0,17-0,9; p = 0,03 y HR: 0,48; IC 95 % 0,22-1,08; p = 0,08), sin diferencias en muerte de cualquier causa, de origen cardiaco o sin riesgo de ACV [20].

La dosis usada de apixabán en pacientes con hemodiálisis fue de 2,5 mg cada 12 horas cuando evaluaron un sangrado mayor, sangrado no mayor clínicamente relevante o muerte por cualquier causa, en estos casos no hay diferencias significativas [21]. El estudio Renal-AF con apixabán culminó prematuramente por problemas de reclutamiento, sin alcanzar el tamaño muestral propuesto, aunque en los datos publicados había una tendencia a mayores desenlaces de muerte y sangrado con apixabán [22].

En Colombia no existen estudios de seguimiento acerca de la seguridad y la efectividad del uso de anticoagulantes orales en los pacientes con ERC avanzada.

Materiales y métodos

Diseño y tipo de estudio

Estudio de observación del corte transversal.

Población y muestra

El estudio se realizó con los pacientes que estuvieron en consulta de anticoagulación, en una unidad de medicina interna en la ciudad de Bogotá, Colombia. La población de estudio fue incluida en un periodo comprendido entre el 1 de enero del 2018 y el 31 de diciembre de 2021.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ERC estadio 4 y 5 (ERC 4-5), con antecedentes de fibrilación auricular, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, diabetes *mellitus* y eventos tromboembólicos venosos. Además, se excluyeron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal aguda o trasplante renal que no requirieran anticoagulantes. Asimismo, se excluyeron los registros en los que no se encontró el consentimiento informado para el manejo médico o donde los pacientes asistieron a otro centro de salud para continuar la terapia anticoagulante.

La información se recolectó directamente de las historias clínicas y no se calculó un tamaño muestral debido a que se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección establecidos ($n = 75$).

Variables

Se estudiaron variables sociodemográficas (edad, sexo y estrato socioeconómico) y clínicas (medidas antropométricas, fibrilación auricular no valvular, enfermedad tromboembólica venosa, hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica, tipo de terapia de remplazo renal y uso de medicamentos anticoagulantes). Adicionalmente, se evaluaron otras variables: sangrado mayor, sangrado menor y complicaciones (sitio de sangrado, evento cerebrovascular y hospitalizaciones).

Los datos se analizaron con el *software* Stata, versión 11.0 (Statistical software: release 11, College Station, Texas: Stata Corp LP) y se realizó un análisis estadístico descriptivo con medidas de tendencia central, con desviaciones estándar (\pm DE) para variables continuas con distribución normal y mediana, y con rango intercuartílico (RIC) para variables continuas de distribución no normal.

Las variables categóricas se agruparon en frecuencias absolutas y relativas, y medidas en porcentajes para su descripción. Además, se realizó un análisis exploratorio respecto a la relación entre el tipo de anticoagulante y la frecuencia de eventos adversos (hemorrágicos o embólicos).

Aspectos éticos

El protocolo recibió el aval del comité de ética del centro de referencia implicada en la investigación, en la categoría de investigación sin riesgo. Además, se respetaron los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, por lo que no se recolectó información relacionada a datos personales de los pacientes.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes anticoagulados con ERC

Variable	Warfarina (n = 57)	Rivaroxabán (n =6)	Apixabán (n = 12)	p
Hombre (%)	22 (38,5)	2 (33)	4 (33)	0,922
Edad (DS)	59 (+/-2,01)	78,5 (+/-1,8)	68,1(+/-3,1)	0,004
Índice de masa corporal (DS)	24,9 (+/-0,43)	24,6(+/-1,4)	24,2 (+/-2,6)	0,674
Tasa de filtración glomerular (DS)*	14,5 (+/-1,0)	23,1 (+/-2,0)	19,5 (+/-2,1)	0,004
Enfermedad renal crónica G4 (%)	23 (58,9)	5 (12,8)	11 (28,2)	0,001
Enfermedad renal crónica G5 (%)	34 (94,4)	1 (2,7)	1 (2,7)	
Terapia de remplazo renal (%)	41 (85,4)	1 (2,0)	6 (12,5)	0,015
Hemodiálisis (%)	34 (82,9)	1 (2,4)	6 (14,6)	0,497
Dosis de anticoagulación				
Rivaroxabán 15 mg al día (%)	-	3 (50)	-	0,001
Apixabán 2,5 mg cada 12 horas (%)	-	-	7 (70)	
Apixabán 5 mg cada 12 horas (%)	-	-	3 (30)	
Rivaroxabán 20 mg al día (%)	-	3 (50)	-	
Indicaciones de anticoagulación				
Fibrilación auricular (%)	18 (58)	6 (19,3)	7 (22,5)	0,274
Tromboembolismo pulmonar (%)	3 (75)	-	1 (25)	
Trombosis venosa profunda (%)	13 (76,4)	-	4 (23,5)	
Trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar (%)	3 (100)	-	-	
Válvula biológica (%)	3 (100)	-	-	
Válvula mecánica (%)	3 (100)	-	-	
Otras (%)	9 (100)	-	-	
Duración de la terapia				
Indeterminado (%)	12 (21)	4 (66,6)	6 (50)	0,015
3-6 meses (%)	45 (78,9)	2 (33,3)	6 (50)	
Meses de seguimiento (DS)	10 (3,4)	8 (4,2)	11 (2,0)	0,795
Comorbilidades				
Hipertensión arterial (%)	48 (84,2)	4 (66,6)	11 (91,6)	0,393
Diabetes mellitus tipo 2 (%)	14 (24,5)	1 (16,6)	2 (16,6)	0,784
Insuficiencia cardiaca (%)	35 (61,4)	5 (83,3)	8 (66,6)	0,555
Evento cerebrovascular (%)	10 (17,5)	1 (16,6)	1 (8,3)	0,731
Fracción de eyección (DS)	36,5 (+/-22,9)	32,4 (+/-17,7)	46,5 (+/-16,7)	0,008

Nota aclaratoria: *la tasa de filtración glomerular TFG fue calculada con CKD-EPI (ml/min/1,73 m²).

Fuente: elaboración propia.

Resultados

Entre el periodo de enero del 2018 y diciembre del 2021 se incluyó a 75 pacientes, donde la edad promedio de la cohorte fue de 68,5 años ($\pm 2,3$ años), el 61,8 % perteneció al sexo femenino y la tasa de filtración glomerular promedio fue de 16 ml/min/m² ($\pm 8,11$ ml/min/m²). El 63 % de los pacientes se encontraba en terapia de reemplazo renal tipo hemodiálisis, las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (84 %) e insuficiencia cardiaca congestiva (64,9 %), con un FEVI promedio de 33 % ($\pm 12,4$ %) y el anticoagulante oral más utilizado fue la warfarina (76 %), según el estadio de la enfermedad renal: estadio 4 (56,6 %) y estadio 5 (93,4 %) (tabla 1).

Los anticoagulantes orales directos usados en este estudio fueron rivaroxabán (8 %) y apixabán (16 %), un paciente en estadio 5 recibió rivaroxabán y lo mismo sucedió con apixabán. La mayoría de los pacientes a los que se les administró este medicamento se encontraban con una TFG entre 15 y 30 ml/min/m².

En lo referente a la seguridad, los episodios de sangrado no mayor clínicamente relevante se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron warfarina (28,9 %) y no se presentaron episodios de sangrado no mayor clínicamente relevante en el grupo de anticoagulantes directos; en cuanto a los episodios de sangrado mayor, se presentó un evento tanto para rivaroxabán como para apixabán y cinco episodios en el grupo de warfarina (8,47 %), además, se presentó solo un evento trombótico en el grupo de rivaroxabán. El principal sitio de sangrado fue el sistema respiratorio, donde destacan principalmente los episodios de epistaxis; además, el número de ingresos por complicaciones derivadas de la anticoagulación, nueve en el grupo de warfarina y uno con rivaroxabán, se debieron principalmente a episodios de sangrado, con un promedio de 9,7 días de estancia intrahospitalaria y, adicionalmente, en los pacientes internados se presentó un aumento de la duración de hospitalización en cuatro pacientes, así, en todos los casos por sobreanticoagulación por warfarina y uno asociado a sangrado gastrointestinal, la duración de estancia hospitalaria adicional tuvo un promedio de 4,5 días extras (tabla 2).

La muerte por otras causas se presentó más en aquellos que recibieron warfarina y hubo una muerte relacionada a la terapia anticoagulante: un paciente que presenta una hemorragia cerebral intraparenquimatosa; sin embargo, a pesar de una mayor presentación en los eventos de seguridad en lo referente a sangrado con warfarina, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a complicaciones hemorrágicas o trombóticas entre estos anticoagulantes (tablas 3 y 4).

Tabla 2. Complicaciones asociadas a la anticoagulación en pacientes con ERC

Variable	Warfarina (n= 55)	Apixabán (n=10)	Rivaroxabán (n = 6)	p
Sangrado mayor (%)	5 (8,47)	1 (10)	1 (16,6)	0,904
Sangrado no mayor clínicamente relevante (%)	17 (28,9)	-	-	-
Sitio del sangrado				
Sistema nervioso central	1 (1,75)	-	1 (16,6)	0,572
Sistema genitourinario	2 (3,51)	-	-	
Sangrado intraabdominal	2 (3,51)	1 (10)	1 (16,6)	
Accesos vasculares	3 (5,26)	-	-	
Sistema respiratorio	6 (10,53)	-	-	
Sitio operatorio	4 (7,02)	-	-	
Sangrado gastrointestinal	2 (3,51)	-	-	
Complicación				
Eventos tromboembólicos**	-	-	1 (16,6)	-
Muerte relacionada con la anticoagulación	1 (1,75)	-	-	-
Muerte por otra causa	14 (24,56)	2 (22,2)	1 (16,6)	0,9
Requiere cambio de anticoagulación	2 (3,33)	3 (30)	3 (50)	0,00

Nota aclaratoria: **definido como trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y ACV.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Complicaciones en pacientes anticoagulados con warfarina vs. apixabán en ERC

Complicaciones	OR	IC 95 %	p
Eventos tromboembólicos	-	-	-
Sangrado mayor	2,8	0,46; 16,9	0,262
Sangrado no mayor clínicamente relevante	0,83	0,15; 4,41	0,836
Muerte relacionada a anticoagulación	-	-	-
Muerte por cualquier causa	1,4	0,19; 10,1	0,739

Fuente: elaboración propia.

Tabla 4. Complicaciones en pacientes anticoagulados con warfarina vs. rivaroxabán en ERC

Complicaciones	OR	IC 95 %	p
Eventos tromboembólicos	-	-	-
Sangrado mayor	1,86	0,18;v18,7	0,596
Sangrado no mayor clínicamente relevante	0,55	0,06; 5,04	0,605
Muerte relacionada a anticoagulación	-	-	-
Muerte por cualquier causa	1,75	0,12; 24,6	0,678

Fuente: elaboración propia.

Discusión

La prevalencia de pacientes con ERC que reciben anticoagulantes orales por presentar eventos tromboembólicos o tener fibrilación auricular de base es muy baja, en nuestro estudio encontramos una prevalencia del 2,43 % y cerca de la tercera parte de estos pacientes (31,57 %) presentó alguna complicación asociada a la anticoagulación, siendo principalmente las manifestaciones hemorrágicas secundarias al uso de los anticoagulantes orales.

Los pacientes con fibrilación auricular que se encuentran en hemodiálisis tienden a presentar un mayor costo en el sistema de salud, dado que generan sobrecostos por el aumento de las consultas al servicio de urgencias, junto con el aumento de la estancia hospitalaria por complicaciones como lo son eventos hemorrágicos clínicamente relevantes (48,5 %), accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, embolias pulmonares o sistémicas y muertes (26,8 %) [19].

Los pacientes que recibieron anticoagulación con cumarínicos (75 %) presentaron más episodios de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevantes, sin observar alguna diferencia estadísticamente significativa; el único episodio de sangrado fatal fue en un paciente que recibió warfarina.

Es claro que aún falta mucho camino por recorrer en cuanto a la anticoagulación se refiere, sobretodo en aquellos escenarios complejos, entre los cuales destaca la ERC G4-5. La evidencia continúa siendo escasa y los diversos estudios realizados han sido observacionales, además solo contamos con dos ensayos clínicos de pocos pacientes, en donde no se encontró diferencia entre el uso de anticoagulantes directos como el rivaroxabán y el apixabán en pacientes con fibrilación auricular en pacientes con hemodiálisis [20, 23].

Por el momento, las guías de práctica clínica no llegan a un acuerdo sobre el uso de los anticoagulantes orales directos en ERC G4-5 y terapia de reemplazo renal. En el libro de anticoagulación publicado por nuestro grupo de investigación se abordan las recomendaciones actuales de anticoagulación en ERC en hemodiálisis [22]. Creemos que con los estudios Valquiria y Axadia Afnet 8 ya puede haber una luz a esta pregunta y se generará evidencia más robusta en este escenario de práctica clínica tan difícil [24].

Este es el primer estudio que se realiza en Colombia que involucra pacientes con ERC G4-G5 en terapia de hemodiálisis que recibieron anticoagulantes orales, aunque se deben tener en cuenta las limitaciones que se tuvieron: la calidad de la información obtenida de las

historias clínicas es variable y la naturaleza del estudio hace que este sea susceptible a sesgos de información y selección.

La Subred Centro Oriente es una institución de salud pública, donde la mayoría de los pacientes son personas de escasos recursos económicos, bajo nivel educativo y redes de apoyo familiar deficientes, los cuales son factores importantes que pueden influenciar en la presentación de complicaciones secundarias a la administración de estos medicamentos, cambios en la dosificación o uso concomitante con otros fármacos que predispongan a una mayor presentación de sangrado. Otra limitación en nuestro estudio fue la incapacidad de controlar las citas de seguimiento ambulatorio, dirigidas específicamente a evaluar la anticoagulación, donde un aspecto que llama la atención fue el escaso seguimiento de la anticoagulación en algunos de estos pacientes, o también el tiempo en rango terapéutico que se encontraba por debajo del considerado adecuado ($> 60\%$) para garantizar menos eventos de sangrado y trombóticos, sumado a esto se evidenció que la mayoría de estos pacientes no tuvieron seguimientos en una clínica de anticoagulación.

En Colombia no se ha realizado ningún estudio de seguimiento a pacientes con ERC en hemodiálisis y anticoagulación oral, por lo que esperamos que este sea un punto de partida para hacer en un futuro estudios más grandes y seguimientos más extensos a estos pacientes.

Conclusiones

Los pacientes con ERC G4-5 que reciben a anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán y apixabán) presentaron una alta tasa de complicaciones principalmente eventos hemorrágicos no mayores.

No hay diferencias significativas entre la warfarina y los nuevos anticoagulantes orales (apixabán y rivaroxabán) para los desenlaces de sangrado mayor, no mayor clínicamente relevante y muerte por cualquier causa.

Contribución de los autores

Nelson Iván Gamba Pérez: autor principal quien desarrolló la idea, realización de la introducción y la justificación; Oscar Alberto Sáenz Morales: asesoramiento del proyecto de grado, correcciones, realización de aportes al marco teórico y desarrollo de la discusión; Luisa Cristina Sánchez: colaboración con la recolección de la información y análisis de resultados; Mariana Rubio Romero: colaboración con la recolección de la información y análisis de resultados; Carlos Hernán Calderón-Franco: realización de la metodología, recolección de información,

realización de análisis e interpretación de los resultados. Adicionalmente, todos los autores colaboraron con la discusión y la conclusión.

Declaración de fuentes de financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

- [1] Cuento de Alto Costo [Internet]. Magnitud, tendencia y acceso a los servicios; 2020. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/wp-content/uploads/2021/03/CAC.Co_2021_03_03_Libro_MagnitudyTendencia_Asamblea_2021_v5.pdf ↑Ver página 2
- [2] Wainstein M, Bello AK, Jha V, Harris DCH, Levin A, Gonzalez-Bedat MC, *et al.* International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas: structures, organization, and services for the management of kidney failure in Latin America. *Kidney Int Suppl.* 2021;11(2):e35-46. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.01.005> ↑Ver página 2
- [3] Kelly DM, Anders HJ, Bello AK, Choukroun G, Coppo R, Dreyer G, *et al.* International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas: structures, organization, and services for the management of kidney failure in Western Europe. *Kidney Int Suppl.* 2021;11(2):e106-18. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.01.007> ↑Ver página 2
- [4] Derebail VK, Rheault MN, Kerlin BA. Role of direct oral anticoagulants in patients with kidney disease. *Kidney Int.* 2020;97:664-75. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.11.027> ↑Ver página 3
- [5] 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561> ↑Ver página 3
- [6] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, *et al.* Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598> ↑Ver página 3

- [7] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, *et al.* Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039> ↑Ver página 3
- [8] 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638> ↑Ver página 3
- [9] The Einstein Investigators. Thromboembolism. *N OralRivaroxaban EnglJ for Med. Symptomatic Venous* 2010;363:2499-510. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903> ↑Ver página 3
- [10] Yaghi S, Shu L, Bakradze E, Salehi Omran S, Giles JA, Amar JY, *et al.* Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis (ACTION-CVT): A Multicenter International Study. *Stroke.* 2022;53(3):728-38. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037541> ↑Ver página 3
- [11] 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907> ↑Ver página 3
- [12] The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:1406-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306638> ↑Ver página 3
- [13] Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, Wang J, Chang M, Zhang D, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(5):628-36. <https://doi.org/10.1002/jcph.628> ↑Ver página 3
- [14] Mentz RJ, Newby LK, Neely B, Lucas JE, Pokorney SD, Rao MP, *et al.* Assessment of Administrative Data to Identify Acute Myocardial Infarction in Electronic Health Records. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(20):2441-2. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.511> ↑Ver página 3
- [15] 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. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0501-7> ↑Ver página 3

- [16] Reed D, Palkimas S, Hockman R, Abraham S, Le T, Maitland H. Safety and effectiveness of apixaban compared to warfarin in dialysis patients. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(2):291-8. <https://doi.org/10.1002/rth2.12083> ↑Ver página 3
- [17] Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the Safety and Effectiveness of Apixaban versus Warfarin in Patients with Severe Renal Impairment. *Pharmacotherapy.* 2017;37(4):412-9. <https://doi.org/10.1002/phar.1905> ↑Ver página 3
- [18] 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(15):1519-29. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418> ↑Ver página 3
- [19] Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, Breithardt G, Echterhoff HH, Gerß J, *et al.* A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA- AFNET 8 Study. *Circulation.* 2023;147(4):296-309. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062779> ↑Ver página 3, 8
- [20] 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(6):1474-83. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020111566> ↑Ver página 3, 8
- [21] Bian X, Griffin TP, Zhu X, Islam MN, Conley SM, Eirin A, *et al.* Senescence marker activin A is increased in human diabetic kidney disease: association with kidney function and potential implications for therapy. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7:e000720. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000720> ↑Ver página 3
- [22] Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, Gallup D, Dignacco P, Mussina K, *et al.* Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2022;146(23):1735-45. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054990> ↑Ver página 3, 8
- [23] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the Europe. *Eur Heart J.* [https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa6122021;42\(5\):373-498](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa6122021;42(5):373-498). ↑Ver página 8

- [24] Saenz Morales OA. Anticoagulación en situaciones especiales. Clínica de anticoagulación de la Subred Centro Oriente. 2021:7-16. [↑Ver página 8](#)