

# Incremento del riesgo hemorrágico en pacientes con fibrilación auricular y enfermedad renal crónica en hemodiálisis tratados con anticoagulantes. Serie de cuatro centros

## *Increased risk of bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease on hemodialysis treated with anticoagulants. A four center series*

Laura V. López-Gutiérrez<sup>1\*</sup>, María I. Mora-Atehortúa<sup>1</sup>, Sebastián Peláez-García<sup>1</sup>, Fabián A. Jaimes-Barragán<sup>1</sup>, Yesid A. Saavedra-González<sup>2</sup>, Diego A. Ossa-Estrada<sup>3</sup>, Juan P. Villegas-Molina<sup>3</sup>, Andrés H. Polo-Guzmán<sup>3</sup> y Clara I. Saldarriaga-Giraldo<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; <sup>2</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Pablo Tobón Uribe; <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; <sup>4</sup>Servicio de Cardiología, Clínica CardioVID, Universidad de Antioquia. Antioquia, Colombia

### Resumen

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue estimar si el uso de anticoagulantes se asociaba con una diferencia en la frecuencia de trombosis de cualquier sitio, hemorragia mayor y mortalidad en adultos con coexistencia de ambas patologías. **Método:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en cuatro centros de alta complejidad. Se incluyeron mayores de 18 años con ERC en hemodiálisis y FA no valvular, con indicación de anticoagulación ( $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ ). El desenlace primario fue la ocurrencia de sangrado mayor, evento trombotico (accidente vascular cerebral, infarto agudo al miocardio o enfermedad tromboembólica venosa) o muerte. Se realizó ajuste por variables de confusión por regresión logística. **Resultados:** De los 158 pacientes incluidos, el 61% ( $n = 97$ ) recibieron anticoagulante. El desenlace principal se encontró en el 84% de quienes recibieron anticoagulación y en el 70% de quienes no la recibieron (OR: 2.12, IC95%: 0.98-4.57; luego del ajuste OR: 2.13, IC95%: 1.04-4.36). De los desenlaces mayores se presentaron sangrado en el 52% vs. el 34% (OR: 2.03; IC95%: 1.05-3.93), trombosis en el 35% vs. el 34% (OR: 1.03; IC95%: 0.52-2.01) y muerte en el 46% vs. el 41% (OR: 1.25; IC95%: 0.65-2.38). **Conclusiones:** Los resultados de este estudio sugieren un incremento en el riesgo de sangrado en los pacientes con FA y ERC en hemodiálisis que reciben anticoagulación, sin disminución del riesgo de eventos tromboticos ni de muerte.

**Palabras clave:** Fibrilación auricular. Enfermedad renal crónica. Hemodiálisis. Diálisis renal. Trombosis. Anticoagulante.

### Abstract

**Objective:** The aim of this study was to estimate whether the consumption of anticoagulants was associated with a difference in the frequency of thrombosis of any site, major bleeding and mortality, in adults with both diseases. **Method:** A retrospective cohort study was carried out in four high complexity centers. Patients older than 18 years with CKD on hemodialysis and non-valvular AF, with an indication for anticoagulation ( $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ ), were included. The primary outcome was the occurrence of: major bleeding, thrombotic event (cerebrovascular accident, acute myocardial infarction or venous thromboembolic disease) or death. Adjustment for confounding variables was performed using

#### \*Correspondencia:

Laura V. López-Gutiérrez  
E-mail: lauravalentina225@gmail.com

Fecha de recepción: 07-01-2023  
Fecha de aceptación: 14-07-2023  
DOI: 10.24875/ACM.23000006

Disponible en internet: 06-02-2024  
Arch Cardiol Mex. 2024;94(2):151-160  
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2023 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

logistic regression. **Results:** From 158 patients included, 61% (n = 97) received an anticoagulant. The main outcome was found in 84% of those who received anticoagulation and 70% of those who did not (OR: 2.12, 95%CI: 0.98-4.57; after the adjusted analysis OR: 2.13, 95%CI: 1.04-4.36). Separate outcomes were bleeding in 52% vs. 34% (OR: 2.03; 95%CI: 1.05-3.93), thrombosis in 35% vs. 34% (OR: 1.03; 95%CI: 0.52-2.01) and death in 46% vs. 41% (OR: 1.25; 95%CI: 0.65-2.38). **Conclusions:** The results of this study suggest an increased risk of bleeding in patients with AF and CKD on hemodialysis receiving anticoagulation, without a decrease in the risk of thrombotic events or all-cause mortality.

**Keywords:** Atrial fibrillation. Chronic kidney disease. Hemodialysis. Kidney dialysis. Thrombosis. Anticoagulant.

## Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en la población adulta en el mundo, y su prevalencia tiende a aumentar con el envejecimiento<sup>1</sup>. El abordaje terapéutico de la FA requiere un manejo multimodal para prevenir posibles complicaciones, e incluye estrategias para el control del ritmo cardíaco y de la frecuencia cardíaca, y el uso de anticoagulación en aquellos pacientes que tienen la indicación. La anticoagulación ha demostrado tener un impacto en la prevención de eventos embólicos y la disminución de la morbimortalidad<sup>1</sup>. Existen diversos puntajes para la predicción del riesgo de dichas complicaciones, siendo la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc la más utilizada<sup>2</sup>. Mediante este puntaje se puede conferir un estimativo de riesgo anual de eventos embólicos y se sugiere que aquellos con mayor riesgo deben ser anticoagulados indefinidamente<sup>3</sup>.

La enfermedad renal crónica (ERC) representa un problema de salud pública mundial por su alta frecuencia<sup>4</sup>. Se estima que del 10% al 20% de los pacientes con ERC tienen adicionalmente FA según los datos de los estudios de prevalencia en Norteamérica<sup>5</sup>, aumentando con esta combinación el riesgo de eventos tromboembólicos<sup>6</sup>.

Los pacientes con ERC que reciben terapia de soporte renal por hemodiálisis representan un mayor reto terapéutico. En algunos estudios observacionales se ha sugerido un incremento en el riesgo de sangrado espontáneo o derivado del tratamiento anticoagulante en los pacientes que tienen FA y concomitantemente ERC en hemodiálisis<sup>7-10</sup>. Tampoco está claro cuál sería el medicamento adecuado a usar en caso de prescribirse. Una revisión sistemática sugiere que el uso de anticoagulación como prevención primaria en esta población no reduce la aparición de eventos tromboembólicos y, por el contrario, aumenta el riesgo de sangrado<sup>11</sup>.

El objetivo de este estudio fue estimar si el uso o no de tratamiento anticoagulante representa una diferencia en la frecuencia de hemorragia mayor (tomando la definición de la International Society on Thrombosis

and Haemostasis [ISHT], que incluye caída de la hemoglobina > 2 g/dl, inestabilidad hemodinámica o requerimiento de transfusión o de hospitalización)<sup>12</sup>, trombosis de cualquier sitio (accidente vascular cerebral [AVC], infarto agudo al miocardio y enfermedad tromboembólica venosa) y mortalidad por todas las causas en adultos con FA no valvular con indicación de anticoagulación y ERC en hemodiálisis en cuatro centros de alta complejidad.

## Método

### Diseño del estudio

Estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico.

### Escenarios

Se incluyeron pacientes de cuatro hospitales de alto nivel de complejidad de una misma ciudad. El periodo de recolección de los datos fue entre 2020 y 2022, y se seleccionaron pacientes que consultaron entre enero de 2012 y junio de 2020 a esos centros.

### Participantes

Los criterios de inclusión fueron mayores de 18 años con ERC en estadio 5 en hemodiálisis y FA no asociada con valvulopatía, con indicación de anticoagulación definida por CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq$  2. Se excluyeron mujeres embarazadas, pacientes en diálisis peritoneal, pacientes en hemodiálisis por lesión renal aguda y pacientes en quienes no fue posible el seguimiento debido a ausencia de información consignada en la historia clínica.

### Variables

El desenlace primario fue la ocurrencia de cualquiera de los siguientes: sangrado mayor (tomando la

definición de la ISHT, que incluye caída de hemoglobina > 2 g/dl, inestabilidad hemodinámica o requerimiento de transfusión o de hospitalización)<sup>12</sup>, evento trombotico (AVC isquémico, infarto agudo al miocardio o enfermedad tromboembólica venosa) o muerte por cualquier causa (se clasificó en muerte de causa cardiovascular o derivada del sangrado o de la trombosis, y muerte de causa no cardiovascular cuando fue por una causa diferente).

La exposición a evaluar fue el uso o no de terapia anticoagulante. Las variables de confusión, seleccionadas de acuerdo con la literatura disponible, fueron la edad, el uso concomitante de antiagregantes durante el ingreso al estudio, las enfermedades procoagulantes (síndrome antifosfolípido, síndrome nefrótico, lupus eritematoso sistémico o neoplasia sólida), el traumatismo o la cirugía mayor en los 6 meses previos a la admisión hospitalaria, la trombosis o el sangrado previo al diagnóstico de FA o de ERC, la diabetes y el uso de heparina en la hemodiálisis.

### **Fuente de los datos**

Se realizó una revisión manual de las historias clínicas electrónicas relacionadas con los códigos CIE-10 de fibrilación auricular (I48X) y enfermedad renal crónica (N180, N189) o dependencia de diálisis (Z992, Z492).

### **Sesgos**

Para reducir el riesgo de sesgo de selección se revisó cada una de las historias clínicas electrónicas obtenidas que tuvieran como diagnóstico los CIE-10 mencionados, para comprobar que cumplieran con los criterios de inclusión. Se buscó reducir el riesgo de sesgo de información por medio de la verificación de todos los datos ingresados en las historias clínicas electrónicas evaluadas por un segundo investigador; además, quienes no tuvieran los datos completos de los desenlaces o estos se desconocieran fueron excluidos del estudio. Para reducir el sesgo de confusión se realizó regresión logística de los desenlaces ajustados por las variables de confusión previamente mencionadas.

### **Tamaño de la muestra**

La hipótesis primaria es que los pacientes con FA no valvular y ERC en hemodiálisis con puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc > 2 que reciben tratamiento anticoagulante tienen menor tasa de trombosis, pero mayor tasa

de sangrado, que aquellos que no se anticoagulan, sin diferencias significativas en cuanto a mortalidad por todas las causas. Bajo esta hipótesis se tomaron como base los hallazgos de una cohorte retrospectiva evaluada en Canadá y publicada en el año 2014 en la revista *Circulation*<sup>9</sup>, en la que se encontró que la frecuencia de sangrado en los pacientes con las características mencionadas y que recibían anticoagulación con warfarina era del 44%, mientras que en aquellos que no la recibían era del 19%, es decir, una diferencia del 25%. Teniendo en cuenta lo anterior y considerando las dificultades en el reclutamiento de pacientes en nuestro medio, esperamos una diferencia menor, por lo cual, basados en la literatura existente y asumiendo un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.8, planteamos encontrar una diferencia en sangrado del 15%, con un 35% en quienes reciben anticoagulación y un 20% en quienes no la reciben. Para ello, el tamaño de muestra necesario con una razón de expuestos/no expuestos de 3/1, calculado por medio de proporción de dos muestras independientes con la prueba  $\chi^2$  de Pearson, fue de 208 pacientes. Sin embargo, se trata de un muestreo por conveniencia (no probabilístico), pero al realizar una hipótesis se calculó un tamaño de muestra para reducir el azar.

### **Análisis estadístico**

Las variables categóricas se expresan en valores de frecuencia absoluta y porcentajes. En las variables continuas se probó el supuesto de normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables con distribución normal se resumen con media y desviación estándar, mientras que las variables de distribución no normal se resumen con mediana y rango intercuartílico.

En el análisis univariado, las diferencias entre los grupos se analizaron así: para la comparación entre variables continuas con distribución normal se utilizó la prueba t de Student y para las variables con distribución no normal se utilizó el test de Mann Whitney (prueba de suma de rangos Wilcoxon); las variables cualitativas entre sí fueron analizadas con la prueba  $\chi^2$  de independencia o con el test exacto de Fisher de acuerdo con las frecuencias observadas.

Para el análisis multivariado se utilizaron modelos de regresión logística para estimar la asociación entre el uso de terapia anticoagulante y las complicaciones como desenlaces de ocurrencia de cualquier evento, sangrado, AVC isquémico y muerte; como variables independientes, las variables incluidas fueron seleccionadas según los datos exploratorios del análisis univariado, la plausibilidad fisiopatológica y los hallazgos

descritos en estudios previos. Los resultados se muestran en términos de *odds ratio* (OR) cruda y ajustada, con su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC95%). Los análisis se realizaron con el *software* estadístico Stata 16.

### Consideraciones éticas

El diseño del presente estudio fue concebido de acuerdo con los lineamientos de bioética nacionales e internacionales, con el fin de garantizar la no vulneración de los derechos de los participantes. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de cada institución.

## Resultados

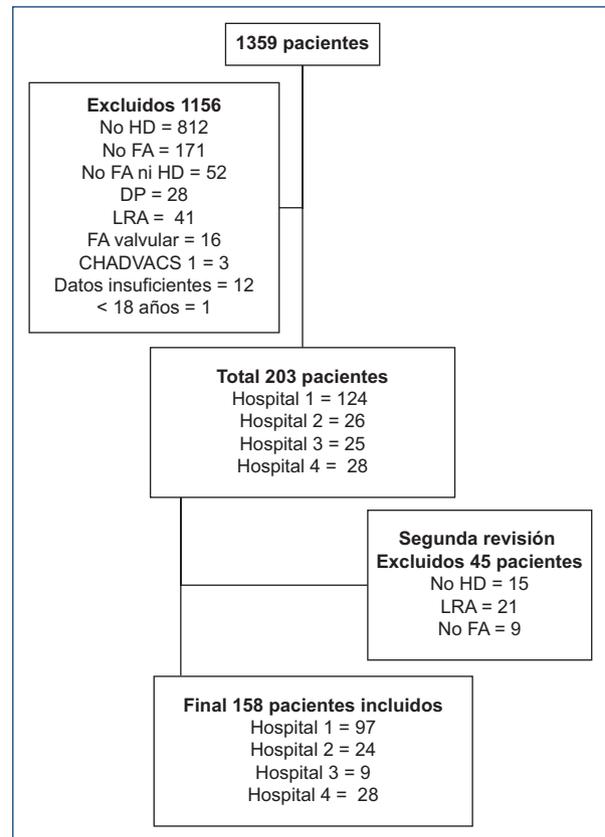
### Participantes

Se revisaron 1355 historias clínicas electrónicas de pacientes que cumplieran con los CIE-10 de FA y ERC. De estas, 1197 pacientes no cumplían con los criterios de inclusión o no se les había logrado hacer seguimiento, quedando con un total de 158 pacientes elegibles para ser analizados en el estudio (Fig. 1).

### Datos descriptivos

De los 158 pacientes seleccionados, el 58% eran de sexo masculino ( $n = 91$ ), la media de edad fue de 69 años y el peso promedio fue de 68 kg. El 91% se identificaron por ingresos a hospitalización ( $n = 143$ ) y la mediana de tiempo que llevaban en hemodiálisis fue de 34 meses. El 97% padecían hipertensión arterial ( $n = 153$ ), el 49% diabetes ( $n = 78$ ) y el 74% falla cardíaca ( $n = 117$ ) con una mediana de fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 49% (Tabla 1). El 61% de los pacientes ( $n = 97$ ) recibieron terapia anticoagulante; de ellos, el 77% ( $n = 75$ ) warfarina, el 16.4% ( $n = 16$ ) apixabán y el 6% restante otros anticoagulantes (dabigatrán 1 paciente, rivaroxabán 2 pacientes, heparinas de bajo peso molecular 8 pacientes). En cuanto a la dosis en los pacientes con apixabán ( $n = 16$ ), 5 recibían 2.5 mg/12 h y 11 recibían 5 mg/12 h. Dos pacientes de los que no recibieron anticoagulación fueron llevados a cierre de auriculilla.

El 42% usaban de forma concomitante antiagregantes plaquetarios ( $n = 66$ ) y el 11% de ellos tenían alguna otra condición procoagulante ( $n = 18$ ). El CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc como puntaje predictor de riesgo de



**Figura 1.** Diagrama de flujo de la selección de los participantes en el estudio.

DP: diálisis peritoneal; FA: fibrilación auricular; HD: hemodiálisis; LRA: lesión renal aguda.

trombosis fue de 4 puntos en el 25% de los pacientes ( $n = 39$ ), mientras que una puntuación HASBLED de 3 puntos la presentaron el 66% de los pacientes ( $n = 42$ ). De los pacientes que recibieron anticoagulación, el 72% ( $n = 70$ ) tenían FA permanente o persistente, mientras que en el grupo que no recibió anticoagulación el 59% ( $n = 36$ ) padecían FA clasificada como paroxística (Tabla 2).

De los 75 pacientes anticoagulados con warfarina, 32 presentaban un INR (*International Normalized Ratio*) lábil, debido a los cambios en la farmacocinética y la farmacodinamia propios de estos pacientes; además, se desconocen la adherencia y la facilidad del acceso al programa de seguimiento ambulatorio.

### Datos del desenlace

El desenlace principal (sangrado, trombosis o muerte) se presentó en el 84% ( $n = 81$ ) de los pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante y en el 70%

**Tabla 1.** Características demográficas y comorbilidad de la población

Características	Con tratamiento anticoagulante n = 97 (61%), n (%)	Sin tratamiento anticoagulante n = 61 (39%), n (%)	Muestra total n = 158, n (%)
Sexo masculino	55 (57%)	36 (59%)	91 (58%)
Edad al momento del evento, media ± DE	70 ± 10	66 ± 12	69 ± 11
Peso (kg), media ± DE	69 ± 13	66 ± 13	68 ± 13
Servicio procedente, hospitalización	86 (89%)	57 (93%)	143 (91%)
Hemodiálisis por catéter	69 (71%)	43 (70%)	112 (71%)
Tiempo total en hemodiálisis (meses), mediana (RIC)	36 (12-66)	25 (15-84)	34 (12-72)
En protocolo para trasplante renal	8 (8%)	7 (11%)	15 (9%)
Uso de heparina en hemodiálisis	50 (52%)	44 (72%)	94 (59%)
Diabetes	49 (51%)	29 (48%)	78 (49%)
Obesidad	18 (19%)	10 (16%)	28 (18%)
HTA	93 (96%)	60 (98%)	153 (97%)
Tabaquismo	37 (39%)	23 (38%)	60 (38%)
Falla cardíaca	80 (82%)	37 (61%)	117 (74%)
FEVI, mediana (RIC)	45 (30-56)	55 (40-60)	49 (35-59)

DE: desviación estándar; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; RIC: rango intercuartílico.

(n = 43) de los que no recibieron dicho tratamiento. Los desenlaces individuales de sangrado, trombosis y muerte se presentaron, respectivamente, en el 53%, el 35% y el 46% de quienes recibieron tratamiento anticoagulante y en el 34%, el 34% y el 41% de quienes no recibieron anticoagulación. Al analizar solo el AVC isquémico como evento trombotico, el 15% de los pacientes que recibieron anticoagulación lo presentaron (n = 15), mientras que en el grupo que no recibió tratamiento se presentó en el 16% (n = 10) (Tabla 3 y Fig. 2).

### Resultados principales

El desenlace principal de ocurrencia de cualquier evento no demostró una asociación significativa con el consumo de anticoagulación (OR: 2.12; IC95%: 0.98-4.57). El desenlace de sangrado se presentó en el 52% de los pacientes que recibieron anticoagulación y en el 34% de los que no la recibieron (OR: 2.03; IC95%: 1.05-3.93). A su vez, el desarrollo de trombosis se presentó en el 35% de los pacientes que recibieron anticoagulación y en el 34% en los que no la recibieron (OR: 1.03; IC95%: 0.52-2.01), y la muerte ocurrió en el 46% del grupo que recibió anticoagulante y en el 41% de quienes no la recibieron (OR: 1.25; IC95%: 0.65-2.38).

Al analizar solo el AVC isquémico como desenlace trombotico se encontró una OR de 0.93 (IC95%: 0.39-2.23), y la estimación de la ocurrencia de cualquier evento teniendo AVC isquémico como único desenlace trombotico tuvo una OR de 1.71 (IC95%: 0.87-3.36). Luego del análisis ajustado, únicamente el desenlace de sangrado se asoció de manera significativamente con la prescripción de anticoagulante (OR: 2.13; IC95%: 1.04-4.36) (Tablas 4 y 5). En los dos pacientes que fueron llevados a cierre de auricullita no se registraron eventos isquémicos ni de sangrado en el seguimiento.

El estudio carece de poder para realizar análisis independientes según el tipo de anticoagulante debido al escaso número de pacientes: 75 con warfarina, 16 con apixabán, 8 con enoxaparina, 1 con dalteparina, 2 con rivaroxabán y 1 con dabigatrán. No obstante, como datos exploratorios se realizó un análisis para los tres primeros, encontrando un aumento del sangrado con warfarina estadísticamente significativo (OR: 6.66; IC95%: 2.26-19.62), sin diferencias en cuanto a trombosis y mortalidad. Para el apixabán y la enoxaparina no hay diferencias en riesgo de sangrado, eventos tromboticos ni mortalidad (Tabla 6). En cuanto a los pacientes que recibían doble terapia con anticoagulación y antiagregación, no se observó un

**Tabla 2.** Características de la fibrilación auricular, tratamiento anticoagulante y paraclínicos de la población

Características	Con tratamiento anticoagulante n = 97 (61%) n (%)	Sin tratamiento anticoagulante n = 61 (39%) n (%)	Muestra total n = 158 n (%)
Clasificación de la FA			
Paroxística	27 (28%)	36 (59%)	63 (40%)
Persistente	25 (26%)	10 (16%)	35 (22%)
Permanente	45 (46%)	15 (25%)	60 (38%)
CHA2DS2-VASc			
2	10 (10%)	10 (16%)	20 (13%)
3	18 (19%)	19 (31%)	37 (23%)
4	27 (28%)	12 (20%)	39 (25%)
5	17 (18%)	11 (18%)	28 (18%)
6	15 (15%)	7 (11%)	22 (14%)
7	9 (9%)	2 (3%)	11 (7%)
8	1 (1%)	0 (0%)	1 (0.6%)
HASBLED			
1	0 (0%)	2 (3%)	2 (1%)
2	16 (16%)	15 (24%)	31 (20%)
3	42 (43%)	24 (39%)	66 (42%)
4	29 (30%)	15 (25%)	44 (28%)
5	5 (5%)	2 (3%)	7 (4%)
6	4 (4%)	3 (5%)	7 (4%)
7	1 (1%)	0 (0%)	1 (0.6%)
BUN	56 (33-76)	52 (34-74)	56 (33-75)
TP	14.9 (12.3-19.0)	12.3 (11.7-13.8)	13.4 (12.0-16.1)
INR	1.4 (1.2-1.9)	1.3 (1.1-1.5)	1.3 (1.1-1.7)
TTP	34 (30-40)	32 (28-34)	33 (30-37)
Hemoglobina	11 (10-12)	10 (9-12)	11 (10-12)
Hematocrito	32.3 (28.9-36.8)	30.8 (27.0-36.9)	32.0 (28.7-36.9)
Recuento de plaquetas	195,000 (141,000-261,000)	187,500 (126,000-262,000)	
Uso de antiagregantes	35 (36%)	31 (51%)	66 (42%)
Malformaciones arteriovenosas	1 (1%)	2 (3%)	3 (2%)
Trombofilias	3 (3%)	0 (0%)	3 (2%)
Trauma o cirugía previos	13 (13%)	8 (13%)	21 (13%)
Eventos antes de diagnóstico de FA o ERC	27 (28%)	13 (21%)	40 (25%)
Eventos antes de la anticoagulación	30 (31%)	13 (21%)	43 (27%)
INR lábil*	32 (33%)	2 (3%)	34 (22%)
Tipo de anticoagulante			
Warfarina	75 (47%)		
Dosis de warfarina (mg/sem)	25 (18-35)		
Apixabán	16 (10%)		
Otros anticoagulantes <sup>†</sup>	14 (8.8%)		
Duración del tratamiento, meses	24 (6-36)		
Tratamiento no farmacológico	2 (1%)		

Todos los valores continuos se presentan como medianas y rango intercuartílico.

\*INR lábil definido como al menos un episodio registrado de sobreanticoagulación (INR por encima del valor terapéutico).

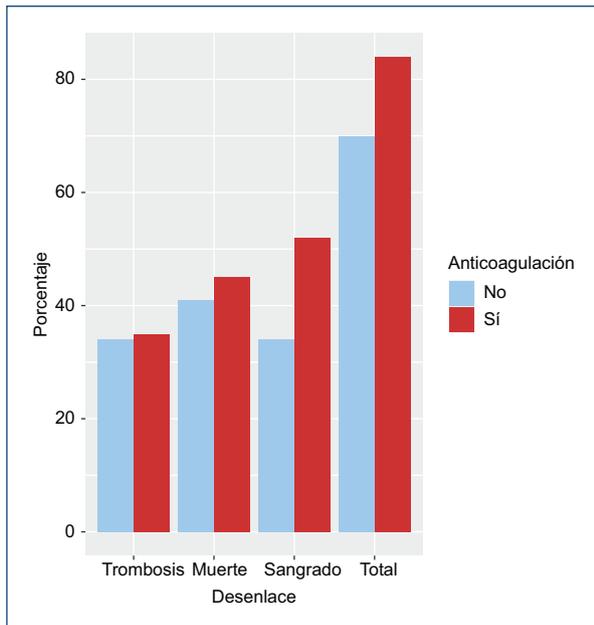
<sup>†</sup>Enoxaparina n = 8, dalteparina n = 1, heparina no fraccionada n = 2, rivaroxabán n = 2, dabigatrán n = 1.

BUN: nitrógeno ureico en sangre; CHA2DS2-VASc: puntaje de predicción del riesgo de trombosis en pacientes con FA; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; HASBLED: puntaje de riesgo de hemorragia en anticoagulación en pacientes con FA; INR: *International Normalized Ratio*; TP: tiempo de protrombina; TTP: tiempo de tromboplastina parcial.

**Tabla 3.** Desenlaces según el tratamiento recibido

Desenlaces	Con tratamiento anticoagulante n = 97 (61%), n (%)	Sin tratamiento anticoagulante n = 61 (39%), n (%)	Muestra total n = 158, n (%)
Total de eventos	81 (84%)	43 (70%)	124 (78%)
Sangrado	50 (52%)	21 (34%)	71 (45%)
Sangrado SNC	7 (7%)	5 (8%)	12 (8%)
Sangrado TD	25 (26%)	7 (11%)	32 (20%)
Sangrado GU	2 (2%)	2 (3%)	4 (3%)
Sangrado retroperitoneal	5 (5%)	0 (0%)	5 (3%)
Trombosis	34 (35%)	21 (34%)	55 (35%)
IAM	5 (5%)	4 (7%)	9 (6%)
AVC isquémico	15 (15%)	10 (16%)	25 (16%)
TVP	5 (5%)	4 (7%)	9 (6%)
TEP	3 (3%)	1 (2%)	4 (3%)
Muerte	45 (46%)	25 (41%)	70 (44%)
Muerte por causa cardiovascular	22 (49%)	9 (36%)	31 (44%)
Anticoagulado al morir	32 (71%)	0 (0%)	32 (20%)

AVC: accidente vascular cerebral; GU: genitourinario; IAM: infarto agudo de miocardio; SNC: sistema nervioso central; TD: tracto digestivo; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

**Figura 2.** Desenlaces según tipo de complicación y tratamiento recibido.

incremento en el riesgo de sangrado; el motivo de esta terapia fue en su mayoría concomitancia con síndrome coronario (Tabla 7).

## Discusión

En este estudio encontramos que, en los pacientes con FA no valvular con indicación de anticoagulación y ERC en hemodiálisis que recibieron terapia anticoagulante, el desenlace compuesto de sangrado, trombosis o muerte no fue diferente en comparación con aquellos que no consumieron anticoagulantes. Sin embargo, al evaluar los desenlaces individualmente se encontró que quienes fueron tratados con medicamentos anticoagulantes presentaron tasas más altas de sangrado mayor con una diferencia estadísticamente significativa en comparación con quienes no los recibieron. En contraste, al evaluar el riesgo de trombosis de cualquier sitio, AVC isquémico o mortalidad por todas las causas no se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Esto, a pesar de que los pacientes del presente estudio tenían un riesgo estimado alto de eventos embólicos según su puntaje CHA2DS2-VASc.

Tales hallazgos concuerdan con lo demostrado por el estudio de cohorte retrospectivo de Shah et al.<sup>9</sup>, en el que el uso de warfarina no se asoció con un riesgo más bajo de AVC, pero sí con un riesgo más alto de sangrado (*hazard ratio* [HR] ajustada: 1.44; IC95%: 1.13-1.85). A diferencia de nuestro estudio, esta cohorte

**Tabla 4.** Análisis de los desenlaces principales en quienes recibieron anticoagulación

Variable: prescripción de anticoagulante	Análisis univariado			Análisis multivariado*		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Ocurrencia de cualquier evento	2.12	0.98-4.57	0.055	2.04	0.87-4.80	0.101
Sangrado	2.03	1.05-3.93	0.036	2.13	1.04-4.36	0.038
Trombosis	1.03	0.52-2.01	0.936	0.75	0.35-1.60	0.461
Muerte	1.25	0.65-2.38	0.506	1.28	0.64-2.57	0.476

\*Ajustado por las variables edad, uso de antiagregantes, enfermedades procoagulantes, trauma o cirugía previo, eventos previos a FA o ERC, diabetes y uso de heparina en diálisis. IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

**Tabla 5.** Análisis de los desenlaces principales en quienes recibieron anticoagulación (accidente vascular cerebral isquémico como único desenlace de eventos trombóticos)

Variable: prescripción de anticoagulante	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Ocurrencia de cualquier evento	1.71	0.87-3.36	0.118	1.63	0.78-3.39	0.189
Sangrado	2.03	1.05-3.93	0.036	2.13	1.04-4.36	0.038
AVC isquémico	0.93	0.39-2.23	0.876	0.69	0.26-1.82	0.456
Muerte	1.25	0.65-2.38	0.506	1.28	0.64-2.57	0.476

AVC: accidente vascular cerebral; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

**Tabla 6.** Análisis independiente de los desenlaces principales, según el tipo de anticoagulante

	Análisis univariado		
	OR	IC95%	p
Warfarina			
Ocurrencia de cualquier evento	1.58	0.52-4.74	0.419
Sangrado	6.66	2.26-19.62	0.001
Trombosis	1.00	0.39-2.56	0.996
Muerte	0.52	0.21-1.28	0.152
Apixabán			
Ocurrencia de cualquier evento	0.60	0.17-2.13	0.430
Sangrado	0.28	0.08-0.92	0.037
Trombosis	0.57	0.17-1.92	0.364
Muerte	0.94	0.32-2.76	0.913
Enoxaparina			
Ocurrencia de cualquier evento	1.42	0.16-12.40	0.752
Sangrado	0.54	0.12-2.38	0.412
Trombosis	1.97	0.46-8.42	0.362
Muerte	2.04	0.46-9.07	0.348

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

solo incluyó pacientes mayores de 65 años y además se incluyeron pacientes en diálisis peritoneal y no exclusivamente en hemodiálisis.

En el estudio RENAL-AF se comparó la ocurrencia de sangrado clínicamente relevante en pacientes con FA con CHA2DS2-VASc > 2 y ERC en hemodiálisis

**Tabla 7.** Análisis independiente de los desenlaces principales en quienes recibieron terapia dual con anticoagulación y antiagregación (n = 35)

Anticoagulante y antiagregante	Análisis univariado		
	OR	IC95%	p
Ocurrencia de cualquier evento	4.81	1.03-22.59	0.046
Sangrado	0.99	0.43-2.27	0.986
Trombosis	0.95	0.40-2.27	0.905
Muerte	1.64	0.71-3.79	0.243

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

candidatos a terapia anticoagulante oral, que fueron asignados a dos grupos: uno de apixabán 2.5 mg dos veces al día y otro de warfarina con metas de INR de 2-3. La tasa de sangrado fue del 31.5% para apixabán y del 25.5% para warfarina ( $p > 0.05$ ), concluyendo que los pacientes con FA en hemodiálisis sangraban más que quienes no eran tratados con anticoagulante, sin importar el medicamento seleccionado; sin embargo, el número de episodios de AVC y la mortalidad no presentaron diferencias significativas (2.4% vs. 2.8% y 11% vs. 5.6%, respectivamente). Es importante resaltar que este estudio se detuvo de forma prematura debido a imposibilidad para el reclutamiento de la cantidad de pacientes propuesta.

En un estudio observacional con 1671 pacientes con FA y ERC en hemodiálisis, publicado en el año 2009 por Chan et al.<sup>13</sup>, se encontró que el uso de warfarina se asoció a un riesgo significativamente mayor de AVC (HR: 1.93; IC95%: 1.29-2.90) en comparación con la no anticoagulación. Esta asociación no fue confirmada en nuestro estudio, en el que la prescripción de tratamiento anticoagulante no representó diferencia en la aparición de eventos tromboembólicos en comparación con quienes no lo recibieron.

En una revisión sistemática y metaanálisis publicado en 2017 por Harel et al.<sup>14</sup>, en la que incluyeron 14 estudios observacionales, se describió que el uso de warfarina no se asoció a un aumento en el riesgo de mortalidad por todas las causas ni de AVC isquémico, de modo similar a lo encontrado en este estudio.

Otra revisión sistemática y metaanálisis publicado en 2020<sup>15</sup> evaluó el uso de warfarina en pacientes con FA y enfermedad renal en estadio terminal, incluyendo 15 estudios con un total de 47,480 pacientes, aclarando que incluían pacientes con una tasa de filtración glomerular  $< 15$  ml/min/min que recibieran o no diálisis.

Encontraron, de manera similar al presente estudio, que el uso de warfarina no se asoció con cambios en la incidencia de AVC isquémico, pero aumentó el riesgo de AVC hemorrágico, sin diferencia significativa en el riesgo de sangrado mayor ni en la mortalidad.

Por lo anterior, concluimos que los resultados de este estudio sugieren un incremento en el riesgo de sangrado en pacientes con diagnóstico de FA y ERC en hemodiálisis que reciben anticoagulación de cualquier tipo, además de no disminuir el riesgo de eventos tromboembólicos, entre ellos AVC isquémico, ni la mortalidad por todas las causas.

### Limitaciones y fortalezas

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, se requieren ensayos clínicos aleatorizados para confirmar los hallazgos. Es de anotar que no se alcanzó el tamaño de muestra esperado pese a la anexión de un cuarto centro médico especializado en cardiología, lo cual pudo haber influenciado el poder del estudio y, por ende, los resultados solo sugieren una asociación, pero no la confirman. Adicional a lo anterior, durante la recolección de la información se presentaron varios problemas: 1) la mala consignación de los diagnósticos y las variables ingresadas en las historias clínicas, que generan dificultades importantes en la recolección de datos; 2) el alargamiento de los tiempos estipulados para las diferentes fases del estudio por problemas relacionados con la pandemia de COVID-19; 3) la escasez de estudios experimentales previos que permitieran fundamentar adecuadamente las bases teóricas para el estudio en la población incluida; y 4) la dificultad en la recolección de algunos datos, como el tiempo de diagnóstico de la FA y el tiempo en rango terapéutico, debido a que no se cuenta con los datos de la historia clínica ni de laboratorio del control ambulatorio.

Una de las principales fortalezas del presente trabajo es ser el primero que se ha realizado en nuestra población, representando un primer paso para próximos estudios similares que tengan un mayor tamaño de muestra o puedan ser estudios experimentales. Los resultados aquí encontrados podrían ser extrapolados a pacientes con alta carga de morbilidad y características similares a las de nuestra población, con el fin de tomar una decisión objetiva basada en el riesgo de sangrado, sin un impacto importante en el riesgo de trombosis ni en la mortalidad, teniendo en cuenta que falta poder para confirmar esta asociación. El hecho de contar con varios centros permite contemplar la heterogeneidad

de la población con los diagnósticos de interés y corrobora la diversidad clínica de estos pacientes.

En análisis posteriores se planea realizar un análisis de sensibilidad para cada uno de los medicamentos e incluir un mayor número de pacientes con cierre de auriculilla y con diálisis peritoneal, y analizar cuál es su asociación con los desenlaces.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad de Antioquia, a la IPS Universitaria (Clínica León XIII), a la Clínica CardioVID y al Hospital Universitario San Vicente Fundación sede Medellín, sede Rionegro, por la disposición para realizar el estudio en estas instituciones. Adicionalmente, agradecen a Alba Luz León Álvarez, gestora de sistemas de información en salud.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos

clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

### Uso de inteligencia artificial para generar textos.

Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. Agewall S, Camm J, Barón Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:50.e1-84.
2. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM, Andresen D, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263-72.
3. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2011;342:320.
4. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015;88:950-7.
5. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurtry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol.* 2013;29(7 Suppl):S71-8.
6. Wetmore JB, Phadnis MA, Ellerbeck EF, Shireman TI, Rigler SK, Mahnken JD. Relationship between stroke and mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:80-9.
7. Molnar AO, Bota SE, Garg AX, Harel Z, Lam N, McArthur E, et al. The risk of major hemorrhage with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:2825-32.
8. Wang TKM, Sathananthan J, Marshall M, Kerr A, Hood C. Relationships between anticoagulation, risk scores and adverse outcomes in dialysis patients with atrial fibrillation. *Heart Lung Circ.* 2016;25:243-9.
9. Shah M, Tsadok MA, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation.* 2014;129:1196-203.
10. 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.
11. Kuno T, Takagi H, Ando T, Sugiyama T, Miyashita S, Valentin N, et al. Oral anticoagulation for patients with atrial fibrillation on long-term hemodialysis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:273-85.
12. Schulman S, Anger SU, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8:202-4.
13. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2223-33.
14. Harel Z, Chertow GM, Shah PS, Harel S, Dorian P, Yan AT, et al. Warfarin and the risk of stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation receiving dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2017;33:737-46.
15. 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 Netw Open.* 2020;3:e202175.