

I- Introducción:

La diálisis ha demostrado una reducción en la mortalidad en pacientes con función renal gravemente dañada. En las últimas seis décadas su uso se ha extendido de forma notable y se han confirmado los beneficios en términos de supervivencia. A nivel mundial, se estima que 2 millones de pacientes reciben diálisis como tratamiento de mantenimiento para la enfermedad renal en fase terminal. Entre los años 1990 y 2010 se observó un notable crecimiento, de hasta un 70%, en los pacientes que reciben diálisis de mantenimiento. Las figuras 1 y 2 muestran de forma gráfica la prevalencia e incidencia de hemodiálisis a nivel mundial.

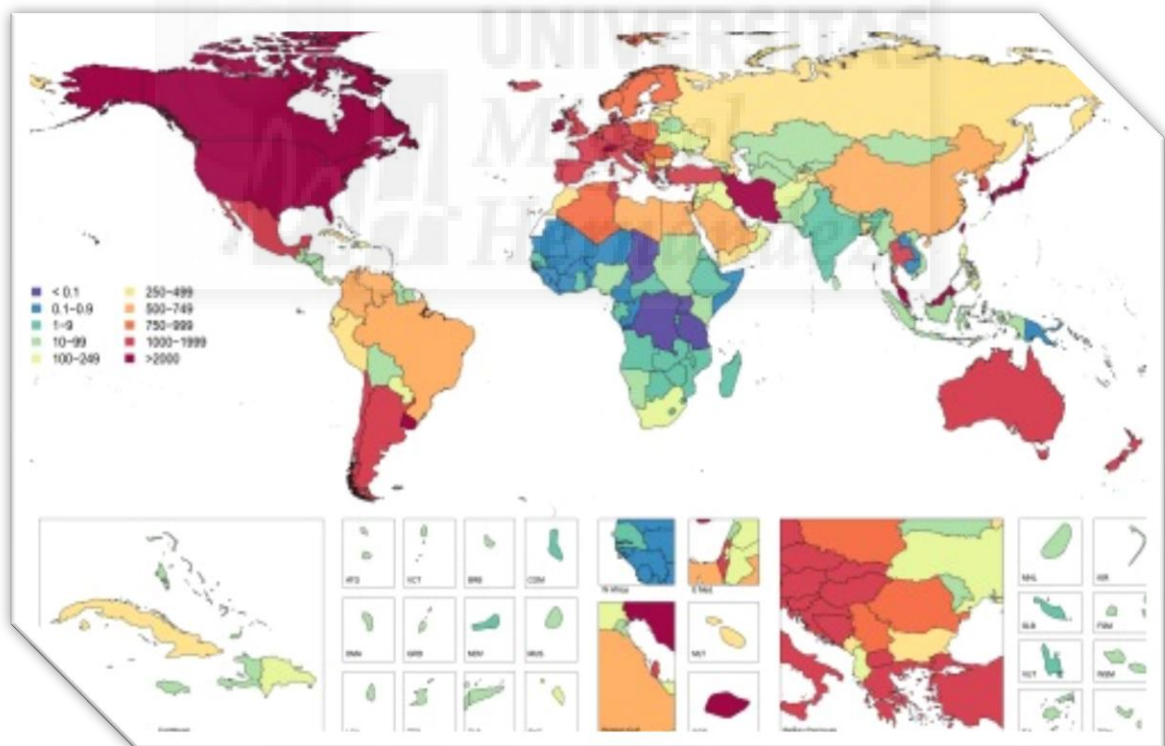


Figura 1: Prevalencia estandarizada por edad por millón de habitantes de diálisis de mantenimiento en el año 2010 para 187 países. ATG, Antigua y Barbuda; BRB, Barbados; COM, Comoras; DMA, Dominica; E. Med, Mediterráneo oriental; FJI , Fiji; FSM, Estados Federados de Micronesia; GRD, Granada y Trinidad; KIR, Kiribati; LCA, Santa Lucía; MDV, Maldivas; MHL, Islas Marshall; MUS, Mauricio; SGP, Singapur; SLB, Islas Salomón; SYC, Seychelles; TLS, Timor-Leste; TTO, Trinidad y Tabago; TUN, Túnez; VCT, San Vicente y las Granadinas; VUT, Vanuata; WSM,Samoa.

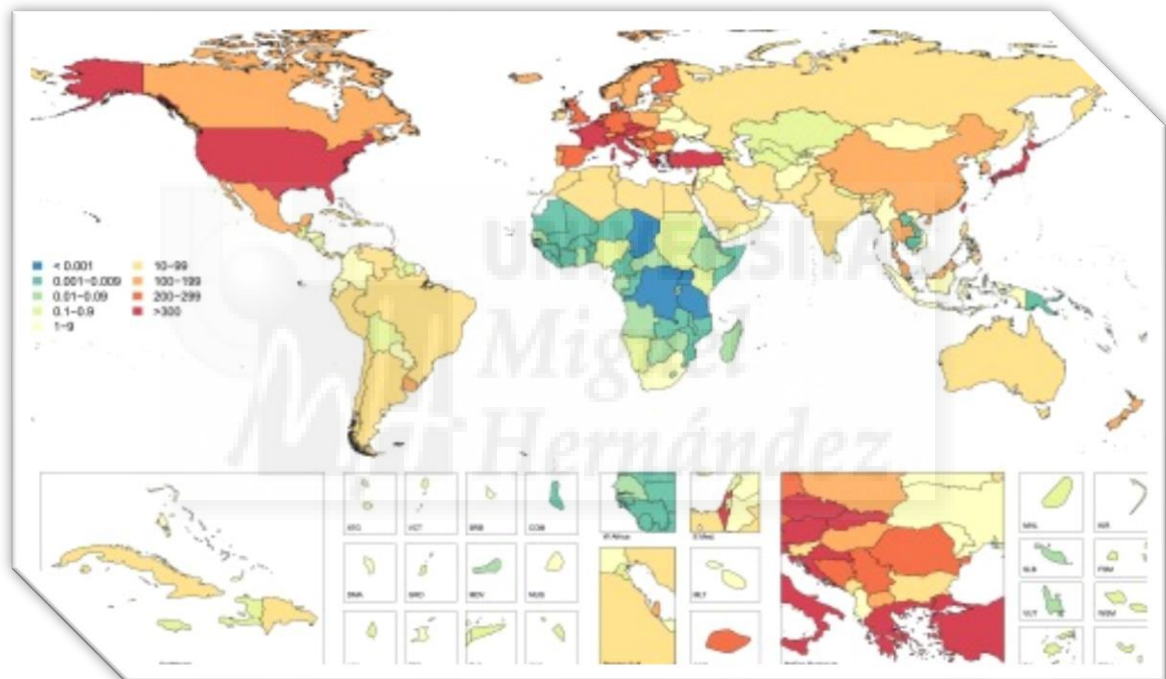


Figura 2: Tasa de incidencia normalizada por edad por millón de habitantes de diálisis de mantenimiento en el año 2010 para 187 países. ATG, Antigua y Barbuda; BRB, Barbados; COM, Comoras; DMA, Dominica; E. Med, Mediterráneo oriental; FJI , Fiji; FSM, Estados Federados de Micronesia; GRD, Granada y Trinidad; KIR, Kiribati; LCA, Santa Lucía; MDV, Maldivas; MHL, Islas Marshall; MUS, Mauricio; SGP, Singapur; SLB, Islas Salomón; SYC, Seychelles; TLS, Timor-Leste; TTO, Trinidad y Tabago; TUN, Túnez; VCT, San Vicente y las Granadinas; VUT, Vanuata; WSM, Samoa.

Desgraciadamente, la mortalidad y la morbilidad siguen siendo elevadas en los pacientes que se someten a diálisis. Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte. Hay muchas razones para la implacable carga de eventos cardiovasculares en la población de diálisis. Las diferencias biológicas entre los pacientes que reciben diálisis y los que no la reciben pueden explicar el hecho de que no se extiendan los beneficios de las terapias observadas en los pacientes que no están en diálisis a los pacientes que sí lo están. Más importante, los pacientes en diálisis suelen quedar excluidos de los grandes ensayos controlados aleatorizados centrados en los aspectos cardiovasculares, lo que limita considerablemente la evidencia disponible para adoptar decisiones clínicas. Muchos de los fármacos empleados para el tratamiento y prevención de las enfermedades cardiovasculares requieren de una función renal adecuada para su metabolismo y/o eliminación.

1) Justificación del estudio:

Como consecuencia de esta falta de evidencia, los médicos que atienden a los pacientes en programas de diálisis se encuentran con frecuencia extrapolando información sobre la seguridad y la eficacia procedente de ensayos clínicos realizados en pacientes sin diálisis. Mientras esperamos los resultados de ensayos clínicos que están en marcha en la actualidad y que abordan este tema, un análisis exhaustivo de los datos de grandes cohortes observacionales podría mejorar nuestra interpretación de los resultados, en particular acerca de los efectos adversos.

2) Hipótesis:

Consideramos que, en una población de pacientes incluidos en programas de sustitución de la función renal mediante hemodiálisis, los anticoagulantes orales pueden reducir la incidencia de ictus, con un incremento de la incidencia de hemorragias.

3) Objetivo:

El objetivo de este trabajo será de determinar el efecto que pueden tener los anticoagulantes sobre la aparición de ictus y hemorragias en pacientes en hemodiálisis.

4) Definiciones:

Ictus: El término ictus, del latín golpe, se utiliza para describir las consecuencias de la interrupción súbita del flujo sanguíneo a una parte del cerebro (isquemia cerebral, el 85% de los casos) o de la rotura de una arteria cerebral (hemorragia cerebral, el 15% de los casos). Cuando la sangre no llega de una manera adecuada, la función de la parte del cerebro que ha quedado afectada se puede alterar de forma transitoria o permanente. De forma coloquial el ictus también se conoce como derrame cerebral, embolia, trombosis o apoplejía. Según el mecanismo de la lesión se distinguen dos tipos de ictus:

- Ictus isquémico (o infarto cerebral) originado por la obstrucción del flujo sanguíneo.
- Ictus hemorrágico (o hemorragia cerebral) en el que la rotura de un vaso provoca la salida de sangre y la compresión de estructuras del sistema nervioso central.

Pacientes con síntomas similares pueden desarrollar el ictus por distintos mecanismos. Identificar qué ha producido el ictus es trascendental, pues este

será el factor que determine el tipo de tratamiento en la fase aguda y en el plan terapéutico para evitar su repetición.

Hemorragia: Una hemorragia interna se puede producir en la cavidad abdominal, en la cavidad torácica, en el aparato digestivo o en los tejidos que rodean los grandes huesos, como el fémur y la pelvis, cuando están rotos. Inicialmente, la hemorragia interna en sí puede ser asintomática, aunque puede generar dolor o disfunción del órgano afectado. Sin embargo, la persona puede no sentir ese dolor debido a otras lesiones o quizá sea incapaz de expresarlo debido a que se encuentra en estado de confusión, somnolencia o inconsciencia. A la larga, sin embargo, las hemorragias internas suelen hacerse manifiestas. Por ejemplo, si hay sangre en el aparato digestivo puede producirse un vómito de sangre o aparecer en forma de heces de color negro. Además, una pérdida abundante de sangre causa hipotensión arterial y hace que la persona se sienta débil y aturdida. La persona puede desmayarse estando de pie o incluso sentada y, si la tensión arterial es muy baja, incluso puede perder el conocimiento.

Hemodiálisis: La hemodiálisis es un tratamiento de sustitución de la función renal que consiste en filtrar la sangre periódicamente. Durante este proceso, la sangre se extrae del organismo y se la hace circular por el dializador, o filtro, donde se eliminan las toxinas acumuladas y el exceso de líquidos. Después se devuelve la sangre limpia al organismo.

¿Cómo se realiza la hemodiálisis?

Para realizar hemodiálisis se necesita un acceso vascular que permita la circulación de un gran flujo de sangre hacia al dializador o filtro. Este acceso puede ser una fístula arteriovenosa o un catéter vascular.

Las venas, por su estrechez, no se pueden utilizar para hacer hemodiálisis, porque no permiten obtener un flujo lo suficientemente alto. Por este motivo, se realiza una fístula arteriovenosa, que consiste en unir mediante una

intervención quirúrgica, que en la mayoría de los casos se realiza de manera ambulatoria y con anestesia local, una arteria con una vena cercana. La fuerza de la sangre que circula por la arteria y pasa a la vena, va a permitir que la vena se agrande y pueda, así, obtenerse un flujo necesario para realizar la diálisis. Al cabo de 4-6 semanas, la vena va a estar suficientemente dilatada para poder realizar las punciones repetidas que son necesarias para las sesiones de hemodiálisis.

El catéter vascular es un acceso que consiste en colocar un tubo en una vena gruesa del organismo a nivel del cuello o la ingle. Normalmente, el catéter es un acceso vascular provisional porque tiene el riesgo de infectarse, pero puede ser definitivo cuando no es posible conseguir una fístula arteriovenosa adecuada. Al igual que la fístula, se realiza habitualmente con anestesia local y no requiere ingreso hospitalario.

Anticoagulante oral:

Los anticoagulantes son medicamentos que previenen la formación de coágulos sanguíneos. También evitan que los coágulos de sangre ya existentes se hagan más grandes. Los coágulos en las arterias, las venas y el corazón pueden causar ataques al corazón, derrames cerebrales y bloqueos.

Usted puede tomar un anticoagulante si tiene:

- Ciertas enfermedades del corazón o de los vasos sanguíneos
- Un ritmo cardíaco anormal llamado fibrilación auricular
- Un reemplazo de válvula cardíaca
- Un riesgo de coágulos de sangre después de una cirugía
- Defectos cardíacos congénitos

Hay dos tipos principales de anticoagulantes. Los anticoagulantes como la heparina, la warfarina o el dicumarol desaceleran el proceso de formación de coágulos en su cuerpo. Los fármacos antiplaquetarios, como la aspirina,

previenen que las células sanguíneas llamadas plaquetas se aglomeren para formar un coágulo.



II- Métodos:

¿Cómo se realiza un metaanálisis?

Actualmente existe un crecimiento sostenido de la información científica en medicina que imposibilita que se tenga conocimiento de la totalidad de los artículos publicados. Por esto, vamos a recurrir a un metaanálisis. Es decir, sintetizar los resultados de varios estudios, después de realizar una búsqueda en las bases de datos Medline, Pubmed y Embase, usando las palabras claves “Oral Anticoagulants, Dialysis, Stroke, Bleeding, Hemodialysis”.

Visión general:

El primer paso para realizar un metaanálisis es definir la variable desenlace que se analizará y que tiene que encontrarse en todos los ensayos clínicos seleccionados. En nuestro caso se han seleccionado como variables de desenlace o resultado: ictus y hemorragias. Después se pueden incluir otras variables que son llamadas variables secundarias y que tienen la posibilidad de no ser consideradas en cada uno de los artículos a analizar, variables explicativas y de ajuste (figura 3).

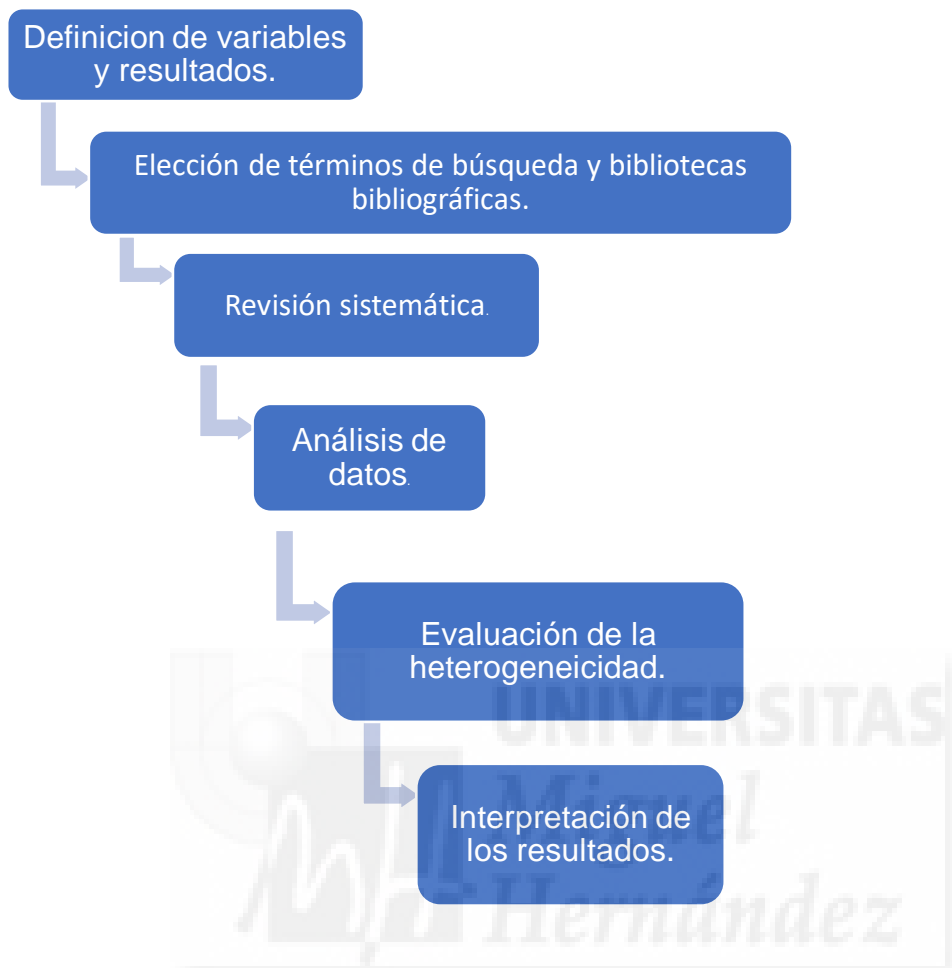


Figura 3: Proceso general para la elaboración de un metaanálisis.

Es importante resaltar que en las primeras fases del metaanálisis se seleccionarán la mayor parte de artículos posibles y durante el proceso se irán discriminando según criterios específicos. Para este primer momento es importante definir además en donde se buscará la información y cómo se realizará esta búsqueda. Después de haberse hecho la primera búsqueda tomando en cuenta lo anteriormente descrito, se procede a realizar la llamada

Revisión Sistemática per se. En esta etapa se realiza un proceso de selección que se describe específicamente.

Proceso de selección de estudios:

Se identificaron todos los estudios que investigaron el impacto de la estrategia de anticoagulación oral para la fibrilación auricular en el accidente cerebrovascular y/o el tromboembolismo sistémico y los eventos hemorrágicos mayores en pacientes en diálisis a largo plazo mediante una búsqueda en Medline, Embase y Pubmed. Posteriormente, se identificaron los estudios pertinentes mediante una búsqueda manual de fuentes secundarias, incluidas las referencias de los artículos inicialmente identificados, revisiones y comentarios. Todas las referencias de referencias se descargaron para su consolidación, eliminación de duplicados y análisis posteriores.

Criterios de inclusión o exclusión de los estudios:

Se incluyeron los estudios que cumplían los siguientes criterios

- 1) El estudio fue publicado en revistas revisadas por pares.
- 2) El diseño fue un estudio comparativo de pacientes en diálisis a largo plazo con fibrilación auricular que recibieron diferentes anticoagulantes orales o ningún anticoagulante.
- 3) El estudio proporcionaba datos acerca de la tasa mortalidad por todas las causas, el ictus y/o la tromboembolia sistémica como resultados de eficacia y la hemorragia mayor como resultado de seguridad.
- 4) Estudios publicados durante las últimas dos décadas.

Fueron excluidos estudios relacionados con patologías distintas a la insuficiencia renal; si no recogían resultado de las intervenciones; con objetivos no relevantes; intervenciones no debidamente detalladas, si evaluaban únicamente costes; sin datos originales; o si los artículos no estaban disponibles (figura 4).



Figura 4: Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.

Análisis estadístico:

Se utilizaron reducciones de riesgo relativo e incidencias. Los errores estándar específicos cada estudio para los riesgos relativos estimados se utilizaron para modelar la variación dentro del estudio. El porcentaje de variabilidad entre los estudios atribuible a la heterogeneidad más allá del azar se calculó mediante el test estadístico I². Una vez que se observó heterogeneidad y asumiendo que los tamaños del efecto de los estudios eran diferentes y que los estudios recopilados representaban una muestra aleatoria de una población más grande, todos los análisis se realizaron mediante un modelo de efectos aleatorios. Se realizaron análisis de sensibilidad para la identificación de posibles fuentes de heterogeneidad entre los ensayos con análisis de metarregresión y prueba de Harbord, para evaluar los efectos de los estudios pequeños.

Para gestionar los datos, el análisis estadístico y el trazado de gráficos, se empleó el programa "STATA". Es utilizado principalmente por instituciones académicas y empresariales dedicadas a la investigación, especialmente en economía, sociología, ciencias políticas, biomedicina, geoquímica y epidemiología. Versión STATA 14.3 (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 14 Software College Station, TX: StataCorp LP).

Obtención de datos:

Con respecto al objetivo planteado, se analizan y unifican barreras y fortalezas identificadas. De cada estudio se sacaron datos sobre la característica de la población:

- Número de participantes.
- Edad.
- Proporción de cada género.

Primer autor	Referencia	Followup(meses)	Nº de pacientes		Edad	Género (%)	
			Warfarina	Placebo		Hombres	Mujeres
Crowther MA	J Am Soc Nephrol 13: 2331-2337,2002	42	56	51	65	60,7	39,3
Chan Ke	J Am Soc Nephrol 20: 2223-2233,2009	60	746	925	72,6	57,8	42,2
Winklemayer W Clin	J Am Soc Nephrol 6: 2662-2668,2011	144	249	2064	68,6	42,3	57,7
Olesen JB	N Engl J Med 2012;367:625-35	144	178	723	66,8	66,4	33,6
Sood M	Kindney international(2013) 84,600-608.		2513	23177	65,3	49	51
Tsadok MA	JACC March 12,2013	96	544	495	65	50	50
Poux JM	Néphrologie &Thérapeutique 9(2013)426-432	9	12		79	75	25
Shah N	Circulation.2014;129:1196-1203	108	756	870	75,3	61	39
Wakasugi M	Clin Exp Nephrol(2014) 18:662-669	156	28	32	67,8	57	43
Chan Ke	Circulation.2015;131:972-979	24	8064	6018	71,7	57	43
Hayashi M	Clin Exp Nephrol(2016)20:787-794	28	365	692	68,8	69,9	30,1
Wang TKM	Heart,Lung and Circulation(2016)25,243-249	67	59	82	59,8	61	39
Kenji	Heart Vessels(2016) 31: 1676-1680	114	30	54			
Yoon CY	Stroke,2017;48:2472-2497	48	2921	7053		59,9	40,1
Tan J	Nephrology 24 (2019) 234-244		1651	4114	74,4	43	57

Tabla 1: Características base de los participantes en cada estudio incluido.

Posteriormente se extrajeron los datos relacionados con los resultados de los estudios incluidos:

- Nombre del primer autor.
- Referencia del estudio con un año de su publicación.
- Proceso experimental empleado en cada estudio para obtener los datos.

Adicionalmente, se crearon dos columnas principales, una para exponer los resultados del empleo de fármacos anticoagulantes y otra para los que no recibieron ningún anticoagulante o les fue administrado un placebo.

Finalmente, se extrajeron los datos relacionados con la tasa de incidencia de

eventos hemorrágicos o cerebrovascular, expresados en número de casos o cociente de riesgo (Hazard ratio), según los datos disponibles en cada estudio.

First autor	Referencia	Trial	Anticoagulantes				Placebo			
			Bleedings		Strokes		Bleedings		Strokes	
			Nº de eventos	HR (95%CI)	Nºde eventos	HR(95%CI)	Nº de eventos	HR(95%CI)	Nº de eventos	HR(95%CI)
Crowther MA	J Am Soc Nephrol 13: 2331-2337,2002	Randomized control trial	6		0		0		0	
Chan Ke	J Am Soc Nephrol 20: 2223-2233,2009	Retrospective cohort analysis	97		65		107		40	
Winklemayer	J Am Soc Nephrol 6: 2662-2668,2011	Cohort study	27		41		205		274	
Olesen JB	N Engl J Med 2012;367:625-35	Cohort study		1,27(0,91-1,77)		0,44(0,26-0,74)		1,63(1,18-2,26)		0,88(0,59-1,32)
Sood M	Kindney international(2013) 84,600-608.	DOPPS review		1,3(1,11-1,52)		1,12(0,29-1,4)		1,12(0,98-1,27)		1,22(1,02-1,45)
Tsadok MA	JACC March 12,2013	Population-based cohort study		2,06(1,5-2,82)		1,39(0,95-2,04)		1,65(1,11-2,46)		1,15(0,78-1,7)
Shah N	Circulation.2014;129:1196-1203	Population retrospective cohort study	149		52		126		55	
Wakasugi M	Clin Exp Nephrol(2014) 18:662-669	Prospective multicenter cohort study	3		8		4		5	
Chan Ke	Circulation.2015;131:972-979	Cohort study	6225		221		3128		157	
Hayashi M	Clin Exp Nephrol(2016)20:787-794	Observational multicenterprospective cohort study	60		23		54		43	
Wang TKM	Heart,Lung and Circulation(2016)25,243-249	Cohort study	22		5		24		10	
Kenji	Heart Vessels(2016) 31: 1676-1680	Retrospective observational study	3		2		1		5	
Yoon CY	Stroke,2017;48:2472-2479	Cohort study	215		221		471		457	
Tan J	Nephrology 24 (2019) 234-244	Retrospective analysis	487		217		1985		147	

Tabla 2: Incidencia de eventos hemorrágicos y cerebrovascular en los estudios incluidos.

III- Resultados:

En una primera selección de estudios se identificaron 70, de los cuales se excluyeron 23 tras la lectura del resumen, 10 por tratarse de guías de práctica clínica, 4 estudios duplicados, 10 estudios que no incluyeron a pacientes en hemodiálisis y 8 por datos insuficientes. Quedando una muestra final de 15 estudios elegibles que incluyeron un total de 123554 pacientes con FA en diálisis a largo plazo. La media de edad fue de 67,35 años, igualmente repartidos entre hombres y mujeres. La media de los períodos de seguimiento fue de 9 a 156 meses.

Los resultados obtenidos ponen en evidencia la prevalencia alta de los eventos embólicos en ausencia de actuación farmacológica. En la mayoría de los estudios incluidos, se observaron más casos de ictus en el grupo que recibió placebo. De forma global se observa una reducción significativa de la incidencia de ictus entre los pacientes en tratamiento con ACO en comparación con aquellos que no tomaban ningún fármaco anticoagulante de los anticoagulantes orales de la incidencia de ictus (Hazard ratio 0,80, con intervalo de confianza al 95% 0,75-0,86, $p < 0,001$).

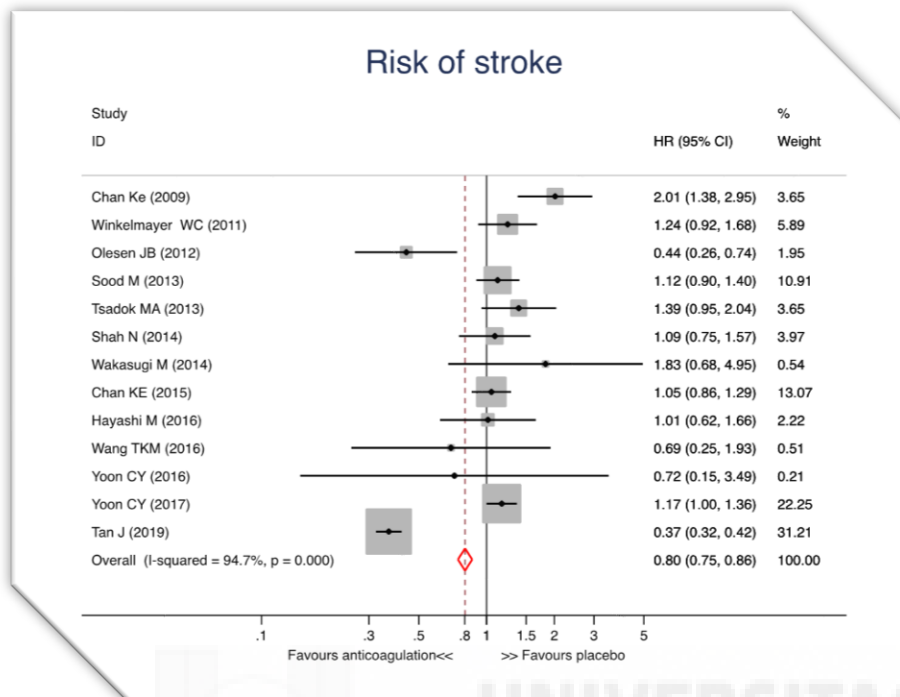


Figura 5: Resultados ACO vs Placebo.

En cuanto a la incidencia de eventos hemorrágicos, los resultados son más llamativos que los relacionados con el riesgo de ictus. El uso de anticoagulantes se asocia con un aumento significativo de las mismas (Hazard ratio 1,35, con intervalo de confianza al 95% 1,32-1,39, $p < 0,001$). Este hecho puede ser fácilmente explicado por su mecanismo de acción que frena la activación de la cascada de coagulación dificultando la formación de coágulos. (Figura 6)

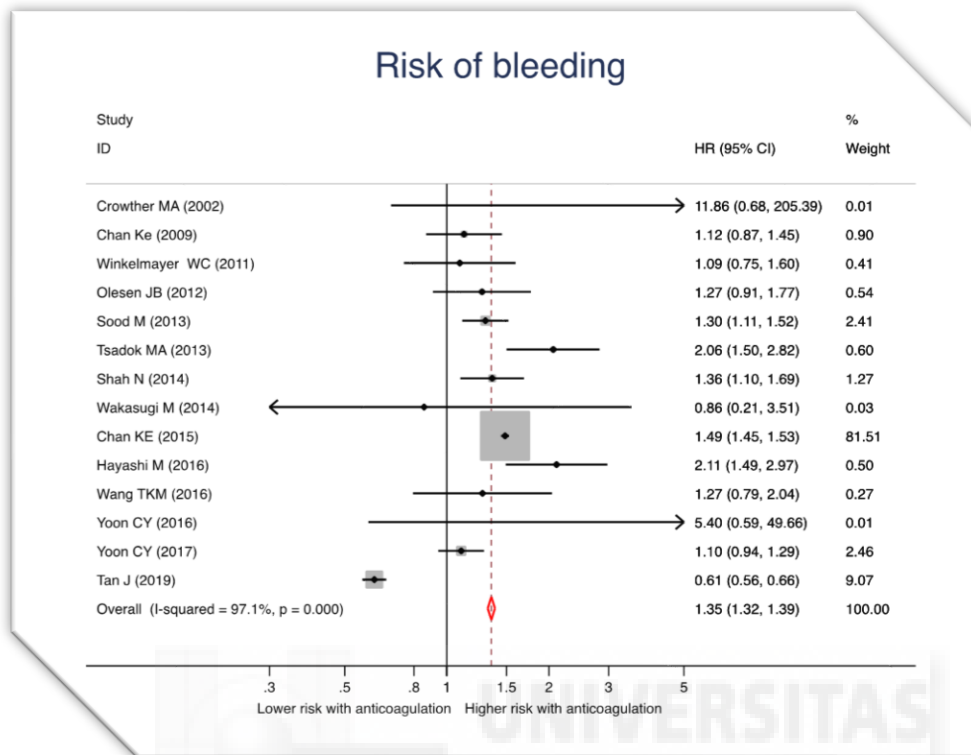


Figura 6: Incidencia de eventos hemorrágicos desencadenada del uso de ACO o Placebo.

IV- Discusión:

Los objetivos de este estudio eran de evaluar el riesgo / beneficio del uso de los anticoagulantes orales en pacientes con indicación de anticoagulación oral por fibrilación auricular y en hemodiálisis. Más concretamente, el impacto que puede tener el uso de este grupo de fármacos sobre la incidencia de eventos hemorrágicos y ocurrencia de ictus.

Los resultados más relevantes de nuestro metaanálisis en red sobre la seguridad y eficacia de los anticoagulantes orales en pacientes con FA y diálisis a largo plazo pueden resumirse en dos puntos:

- 1) El uso de Anticoagulantes orales reduce la incidencia de ictus en pacientes tratados por medio de hemodiálisis.
- 2) La administración de anticoagulantes se asocia con un riesgo mayor de incidencia de complicaciones hemorrágicas.

Aunque los resultados obtenidos en este estudio parecen validar nuestra hipótesis de partida, deberían ser interpretados con precaución. El interés por el tema es muy reciente. La gran mayoría de los estudios encontrados en Embase, Pubmed y Elsevier, fueron publicados a partir del año 2010 y dado que muchos de estos tratan de pacientes con complicaciones renales y no específicamente pacientes recibiendo hemodiálisis.

El tratamiento más eficaz para la trombo-profilaxis del ictus en pacientes con fibrilación auricular es la terapia anticoagulante oral. Sin embargo, los ensayos clínicos en la fibrilación auricular han excluido en gran medida a los pacientes con enfermedad renal. De hecho, dada la eliminación predominantemente renal de algunos de los nuevos anticoagulantes orales, sólo se han estudiado los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 ml por minuto o más, y en algunos ensayos se ha ajustado la dosis del fármaco en estudio para aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica moderada.

De acuerdo con nuestros resultados, se ha observado que el tratamiento con anticoagulantes orales como la warfarina se asoció a una reducción significativa del riesgo de ictus entre los pacientes con insuficiencia renal crónica, pero que el riesgo de hemorragia entre estos pacientes aumentó significativamente.

Por lo tanto, el efecto clínico neto del tratamiento con anticoagulantes orales requiere una evaluación cuidadosa en los pacientes con enfermedad renal crónica y los datos no proporcionan una orientación clara sobre las indicaciones del tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular y enfermedad renal crónica. Serán necesarios más estudios que profundicen en el tema, idealmente ensayos clínicos en esta población de pacientes en programas de hemodiálisis, en los que se aleatorice a tratamiento anticoagulante oral frente a placebo. Mientras tengamos resultados de estos estudios, u otras evidencias sólidas la decisión clínica de iniciar un tratamiento anticoagulante oral se basará en una cuidadosa valoración en conjunto del riesgo trombótico del paciente, junto con el riesgo hemorrágico. Existen diversas herramientas para cuantificar dicho riesgo, siendo las más empleadas y extendidas la escala de valoración de riesgo trombótico CHA₂DS₂-VASc y la de valoración de riesgo hemorrágico HAS-BLED.

V- Conclusiones:

Los pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de eventos tromboembólicos y hemorrágicos, un riesgo que aumenta con el tiempo y los anticoagulantes orales reduce el riesgo de los primeros, pero como contrapartida aumentan el riesgo de los segundos. Aunque, los resultados obtenidos se ajustan bastante a nuestra hipótesis, se requiere más investigación de calidad para evaluar el beneficio/riesgo del uso de los Anticoagulantes orales en pacientes en hemodiálisis.



VI- Referencias bibliográficas:

- 1) Low-Intensity Warfarin Is Ineffective for the Prevention of PTFE Graft Failure in Patients on Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial. Mark A. Crowther, Catherine M. Clase, Peter J. Margetts, Jim Julian, Kim Lambert, Denise Sneath, Ryuta Nagai, Sarah Wilson and Alistair J. Ingram JASN September 2002, 13 (9) 2331-2337.
- 2) Warfarin Use Associates with Increased Risk for Stroke in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation. Kevin E. Chan, J. Michael Lazarus, Ravi Thadhani and Raymond M. Hakim JASN October 2009, 20 (10) 2223-2233.
- 3) Effectiveness and Safety of Warfarin Initiation in Older Hemodialysis Patients with Incident Atrial Fibrillation. Wolfgang C. Winkelmayr, Jun Liu, Soko Setoguchi and Niteesh K. Choudhry CJASN November 2011, 6 (11) 2662-2668.
- 4) Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation with Chronic Kidney Disease. Jonas Bjerring Olesen, M.D., Gregory Y.H. Lip, M.D., Anne-Lise Kamper, M.D., D.M.Sc., Kristine Hommel, M.D., Lars Køber, M.D., D.M.Sc., Deirdre A. Lane, Ph.D., Jesper Lindhardsen, M.D., Gunnar Hilmar Gislason, M.D., Ph.D., and Christian Torp-Pedersen, M.D., D.M.Sc.
- 5) Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. Manish M. Sood, Maria Larkina, Jyothi R. Thumma, Francesca Tentori, Brenda W. Gillespie, Shunichi Fukuhara, David C. Mendelssohn, Kevin Chan, Patricia de Sequera, Paul Komenda, Claudio Rigatto and Bruce M. Robinson.
- 6) Warfarin and the Risk of Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation Patients Undergoing Dialysis. Meytal Avgil Tsadok, Cynthia Jackevicius, Mark Eisenberg, Mitesh Shah, Vidal Essebag, Elham Rahme, Karin Humphries, Jack Tu, Louise Pilote, McGill University Health Centre, Montreal, Canada. JACC March 12,2013.

- 7) Thrice-weekly warfarin administration: results in 12 hemodialysis patients. Jean-Michel Poux 1, Karim Dardim, Quang Thu Nguyen, Graziella Arnaud, Marie-Pierre Nord Rouby, Maria Manescu. *Nephrol Ther.*2013 Nov;9(6):426-32.
- 8) Warfarin Use and the Risk for Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Dialysis. Mitesh Shah, Meytal Avgil Tsadok, Cynthia A. Jackevicius, Vidal Essebag, Mark J. Eisenberg, Elham Rahme, Karin H. Humphries, Jack V. Tu, Hassan Behloul, Helen Guo, and Louise Pilote. *Circulation.* 2014;129:1196–1203.
- 9) Association between warfarin use and incidence of ischemic stroke in Japanese hemodialysis patients with chronic sustained atrial fibrillation: a prospective cohort study. Minako Wakasugi , Junichiro James Kazama, Akihide Tokumoto, Kensuke Suzuki, Shinji Kageyama, Kaoru Ohya, Yoshiaki Miura, Mamoru Kawachi, Takuma Takata, Masaaki Nagai, Minoru Ohya, Keiko Kutsuwada, Hideo Okajima, Isei Ei, Sachio Takahashi, Ichiei Narita. *Clin Exp Nephrol*(2014) 18:662-669.
- 10) Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. Kevin E Chan , Elazer R Edelman , Julia B Wenger , Ravi I Thadhani , Franklin W Maddux. *Circulation.*2015;131:972-979.
- 11) Safety of warfarin therapy in chronic hemodialysis patients: a prospective cohort study. Matsuhiko Hayashi, Takayuki Abe, Mieko Iwai, Ayumi Matsui, Tadashi Yoshida, Yuji Sato, Yoshihiko Kanno & the Warfarin Study Group. *Clin Exp Nephrol*(2016)20:787-794.
- 12) Relationships between Anticoagulation, Risk Scores and Adverse Outcomes in Dialysis Patients with Atrial Fibrillation. Tom Kai Ming Wang, MBChB, Janarthanan Sathanathan, MBChB, Mark Marshall, FRACP Andrew Kerr, FRACP , Chris Hood, FRACP. *Heart, Lung and Circulation* (2016) 25, 243–249.

- 13) Warfarin use and incidence of stroke in Japanese hemodialysis. Kenji Yodogawa, Akiko Mii, Megumi Fukui, Yu-ki Iwasaki, Meiso Hayashi, Tomohiro Kaneko, Yasushi Miyauchi, Shuichi Tsuruoka & Wataru Shimizu. *Heart Vessels* (2016) 31:1676–1680.
- 14) Warfarin Use in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Hemodialysis. A Nationwide Population-Based Study. Chang-Yun Yoon, Juhwan Noh, Jong Hyun Jhee, Tae Ik Chang, Ea Wha Kang, Youn Kyung Kee, Hyoungnae Kim, Seohyun Park, Hae-Ryong Yun, Su-Young Jung, Hyung Jung Oh, Jung Tak Park, Seung Hyeok Han, Shin-Wook Kang, Changsoo Kim, and Tae-Hyun Yoo. *Stroke*. 2017;48:2472-2479.
- 15) Warfarin use and the risk of stroke, bleeding, and mortality in older adults on dialysis with incident atrial fibrillation. Jingwen Tan , Sunjae Bae , Jodi B Segal, Junya Zhu , G Caleb Alexander, Dorry L Segev , Mara McAdams-DeMarco. *Nephrology* 24 (2019) 234–244.
- 16) The effect of oral anticoagulation on clotting during hemodialysis. farzad ziai, thomas benesch, katharina kodras, irmgard neumann, lida dimopoulos-xicki, and martin haas. *Kidney International*, Vol. 68 (2005), pp. 862–866.
- 17) Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Hans Van Der Meersch, MD, Dirk De Bacquer, PhD, and An S. De Vriese, MD, PhDa Brugge and Ghent University, Belgium. *Am Heart J* 2017;184:37-46.
- 18) Preventing Stroke in Patients With Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation Benefit and Risks of Old and New Oral Anticoagulants. Holger Reinecke, MD; Christiane Engelbertz, PhD; Wolf-Rüdiger Schäbitz, MD. *Stroke*. 2013;44:2935-2941.
- 19) Renal Function and Direct Oral Anticoagulant Treatment for Venous Thromboembolism. John Fanikos, RPh, MBA, Allison E. Burnett, PharmD, Charles E. Mahan, PharmD, Paul P. Dobesh, PharmD. *The American Journal of Medicine* (2017) 130, 1137–1143.

- 20) Reversal Agents for the New Generation of Oral Anticoagulants: Implications for the Perioperative Physician. Graham M. Lohrmann, MD, Danish Atwal, MD, John G. Augoustides, MD, FASE, FAHA, Wajih Askar, MD, Prakash A. Patel, MD, Kamrouz Ghadimi, MD, Gerges Makar, MD, Jacob T. Gutsche, MD, Fadi E. Shamoun, MD, and Harish Ramakrishna, MD, FASE, FACC. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol 30, No 3 (June), 2016: pp 823–830.
- 21) 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(4): 951-959.
- 22) Vitamin K antagonist use and mortality in dialysis patients. Voskamp PWM, Rookmaaker MB, Verhaar MC, Dekker FW, Ocaik G. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(1):170-176.
- 23) Warfarin use, mortality, bleeding and stroke in haemodialysis patients with atrial fibrillation. Genovesi S, Rossi E, Gallieni M, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(3):491-498.
- 24) Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following a acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. Carrero JJ, Evans M, Szummer K. *JAMA*. 2014;311(9):919-928.
- 25) ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962.
- 26) Risks of death and stroke in patients undergoing hemodialysis with new-onset atrial fibrillation: a competing-risk analysis of a nationwide cohort. Shih CJ, Ou SM, Chao PW. *Circulation*. 2016;133(3):265-272.
- 27) Changing pattern of end-stage renal disease in central and eastern Europe. Rutkowski B. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(2):156-160.

- 28) Systemic anticoagulation and prevention of hemodialysis catheter malfunction. Zellweger M, Bouchard J, Raymond-Carrier S, Laforest-Renald A, Quérin S, Madore F. *ASAIO J.* 2005;51(4):360-365.
- 29) Impact of chronic kidney disease on left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Kefer J, Tzikas A, Freixa X. *Int J Cardiol.* 2016;207:335-340.
- 30) An automated database case definition for serious bleeding related to oral anticoagulant use. Andrew Cunningham C. Michael Stein Cecilia P. Chung James R. Daugherty Walter E. Smalley Wayne A. Ray. *pharmacoepidemiology and drug safety* 2011; 20: 560–566.

