

# 5 Capítulo

---

## Nefrología

Artur Oliver i Samper

### PUNTOS CLAVE

- Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) presentan un aumento tanto del riesgo hemorrágico como trombótico.
- La disfunción plaquetar, el deterioro de la interacción plaqueta-endotelio y la disfunción endotelial están asociadas al aumento de ambos riesgos, siendo un factor muy importante la acumulación de toxinas urémicas. El aumento del riesgo de tromboembolismo venoso en los pacientes con ERC es particularmente relevante en el síndrome nefrótico y la vasculopatía por anticuerpos antineutrófilo (ANCA).
- La fibrilación auricular es una patología muy relacionada con la ERC, la cual se asocia a enfermedad cardiovascular; especialmente en hemodiálisis, principal causa de muerte en estos pacientes.
- La necesidad de aplicar tratamiento antitrombótico a los pacientes con ERC es difícil debido al incremento del riesgo hemorrágico y de otros efectos adversos.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública emergente mundial. En España se estima que aproxima-

damente el 10 % de la población adulta sufre de algún grado de ERC, siendo del 6,8 % para los estadios 3-5. De ello podemos deducir que aproximadamente 4 millones de personas padecen ERC en España (1). Con cada década de vida existe una disminución del filtrado glomerular de 10 ml/min, de modo que a partir de los 70 años potencialmente vivimos con una función renal más o menos alterada.

La hemostasia en la insuficiencia renal está caracterizada por un delicado equilibrio en el que el aumento del riesgo hemorrágico coexiste paradójicamente con un incremento del riesgo trombótico. El manejo de estos pacientes es complicado debido a las múltiples interacciones entre los factores de riesgo clásicos, como obesidad, hipertensión, diabetes, dislipemia o tabaquismo, con otros factores como el estrés oxidativo, la inflamación, la disfunción plaquetar y endotelial, los cuales acentúan el riesgo de enfermedad cardiovascular y complicaciones trombóticas. Al mismo tiempo, la activación plaquetar anormal y la disfunción endotelial son mecanismos importantes en la génesis y el desarrollo de la ERC (2).

### DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD RENAL

El diagnóstico de ERC se basa en la presencia de alteraciones en la función o en la estructura renal de más de 3 meses de

duración, con consecuencias sobre la salud. La alteración en la función renal se define por un valor de filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y las anomalías estructurales pueden ser identificadas directamente, mediante biopsia renal o técnicas de imagen, o indirectamente por la presencia de proteinuria, albuminuria o alteraciones en el sedimento urinario (Tabla I).

## Uso de las ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular

Dado que la medida del filtrado glomerular (FG) no es factible en la práctica diaria, se han desarrollado ecuaciones que tratan de obtener una estimación a partir de la concentración sérica de creatinina, creatinina C o ambas, y de variables como la edad, el sexo, la talla y la raza.

En la actualidad la ecuación más utilizada es la publicada en el año 2009 por el grupo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), desarrollada a partir de una población de 8.254 participantes en 10 estudios clínicos que incluían a pacientes con distintas características clínicas, con y sin enfermedad renal y utilizando métodos de medida de creatinina estandarizados.

## ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN EL PACIENTE RENAL

Todo el sistema de la hemostasia está profundamente alterado en los pacientes con fallo renal, y son propensos a episodios

de sangrado, pero también a trombosis. La disfunción plaquetar es la alteración más relacionada con las manifestaciones hemorrágicas, mientras que la hipercoagulabilidad es debida a alteraciones de los mecanismos reguladores, la activación endotelial y la hiperreactividad plaquetar. Se conoce relativamente poco porqué unos pacientes son propensos a presentar hemorragias mientras otros padecen episodios trombóticos; pero en realidad, los pacientes insuficientes renales poseen un medio interno hostil para la hemostasia (el medio urémico) en el que coexisten ambos procesos. La relación entre las toxinas urémicas y la inflamación crónica con las plaquetas, el endotelio y la coagulación es extremadamente compleja.

## AUMENTO DEL RIESGO HEMORRÁGICO

Afortunadamente, en la actualidad no solemos ver cuadros catastróficos de sangrado en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica. La mejoría de la atención médica a la población en general y el mejor control de aquellos pacientes con enfermedad renal crónica leve por parte de los médicos de asistencia primaria y especialistas hacen que los pacientes presenten menos complicaciones hemorrágicas graves.

Sin embargo, la presencia de problemas hemorrágicos sigue persistiendo y puede presentarse como sangrado gastrointestinal, hemorragia retiniana, epistaxis, hematuria, equimosis, púrpura cutáneo-mucosa, gingivorragias, hemoptisis, etc. Además, debemos tener en cuenta el riesgo de sangrado ante cirugía o procedimientos invasivos como la biopsia renal, incluso en aquellos pacientes que no presenten una clínica hemorrágica evidente. La necesidad de anticoagulación de algunos pacientes aumentará el riesgo hemorrágico.

**Tabla I**  
**Estadios de función renal según eFG y albuminuria**

KDIGO 2012 Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/1,73 m <sup>2</sup> )			Albuminuria		
			Categorías,	Descripción	y rangos
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g <sup>2</sup>	30-300 mg/g <sup>2</sup>	> 300 mg/g
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada o gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

## Trombopatía urémica

La disfunción plaquetar está muy relacionada con la tendencia hemorrágica de estos pacientes y parece ser la causa más importante. Se han descrito diversas alteraciones plaquetarias que podemos resumir en la tabla II (2). Los pacientes con ERC retienen aproximadamente 92 elementos solubles urémicos. Estas “toxinas urémicas” pueden ser compuestos de tamaño pequeño-medio hidrosolubles, y compuestos fijados a proteínas. Entre las sustancias asociadas con el sangrado urémico se incluyen urea, creatinina, ácido guanidinsuccínico, ácidos fenólicos y metilguanidina. La acumulación de estas toxinas interfiere con funciones biológicas esenciales, entre ellas la función plaquetar (3).

**Tabla II**  
**Alteraciones relacionadas con hemorragia en la ERC**

Adhesión y agregación defectuosas
Trastorno de gránulos alfa
Alteración de flujo del calcio intracelular
Actividad defectuosa de COX (TxA2)
Disminución de la expresión de GPIb sobre las plaquetas
Defecto funcional del factor von Willebrand
Aumento de síntesis de prostaciclina (PGI2)
Aumento de óxido nítrico
Niveles aumentados de AMPc y GMPc
Anemia
Toxinas urémicas
AMPc: adenosín monofosfato cíclico; COX: ciclooxigenasa; GMPc: guanosín monofosfato cíclico.

## Defecto de la interacción plaqueta-pared vascular

Un factor importante que contribuye al sangrado urémico es la presencia de un factor von Willebrand disfuncional, ya sea por una disminución de la afinidad por la GP Ib/IX o por una disminución de la expresión de este receptor en las plaquetas (2). Una interacción débil entre el factor von Willebrand y GP Ib/IX altera las concentraciones de calcio plaquetar, con la consiguiente disminución de la producción de tromboxano A2 (TxA2). Asimismo, se ha descrito la pérdida de función del complejo GP IIb/IIIa debido a que las toxinas urémicas interfieren con la fijación del fibrinógeno y del factor von Willebrand. Por otra parte, la presencia de fragmentos de fibrinógeno/fibrina circulantes detectados en estos pacientes también interfiere con la función de la GP IIb/IIIa.

Asimismo, los pacientes con ERC tienen niveles elevados de prostaciclina (PGI2), lo cual produce una inhibición de la agregación plaquetar y vasodilatación a través de la activación de la adenociclasa y aumento de adenosín monofosfato cíclico (AMPc). Los niveles de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) también están aumentados como resultado de un incremento de óxido nítrico (ON) generado por las plaquetas, lo que también producirá una reducción de TxA2 (3).

Muchos de estos defectos pueden ser revertidos con la diálisis, pero el contacto continuo de las plaquetas con la superficie artificial puede producir su agotamiento y potenciarse el efecto hemorrágico (2).

## Anemia

La presencia de anemia es una manifestación casi constante en el paciente renal crónico debido a la disminución de producción de eritropoyetina (EPO) y a la reducción de la supervivencia eritrocitaria. Es uno de los factores más importantes asociados al aumento del riesgo hemorrágico de estos enfermos (2). En condiciones normales, los hematíes circulan por el centro del vaso, rechazando hacia la periferia a las plaquetas, lo que aumenta la probabilidad de contacto con el endotelio lesionado. Con la disminución de la masa eritrocitaria, empeora la interacción de las plaquetas con la pared vascular. Por otra parte, se ha demostrado que la hemoglobina actúa “barriendo” el ON (3). Para una correcta función hemostática, el hematocrito debe ser superior a 0,30 l/l.

## Prevención y tratamiento de la hemorragia en la ERC

### Agentes estimulantes de la eritropoyesis

La eritropoyetina recombinante (r-hu-EPO) y otros agentes estimulantes como la darbopoyetina pueden ayudar a corregir el sangrado urémico por diferentes mecanismos:

1. El aumento de la masa eritrocitaria circulante desplaza a las plaquetas hacia la periferia del vaso, con lo que se acorta el tiempo de respuesta a la lesión vascular.
2. Aumenta el número de plaquetas reticuladas, más activas metabólicamente.
3. Aumenta la agregación plaquetar y la interacción plaqueta-subendotelio.
4. Mejora la señalización plaquetar a través de la fosforilación de la tirosina.
5. Finalmente, la hemoglobina elimina el exceso de ON (3).

Sin embargo, debemos ser cautos al escoger el valor diana de hematocrito que queremos alcanzar para cada paciente, dado que el aumento de las dosis necesarias para obtener niveles más altos de hematocrito incrementa la mortalidad por eventos cardiovasculares tanto en pacientes en hemodiálisis como con ERC en estadios 3-4. Ello puede deberse al aumento de la inflamación, la activación plaquetar y la activación endotelial. Se ha demostrado que los agentes estimulantes de la eritropoyesis aumentan los marcadores de activación plaquetar (P-selectina), así como la generación de micropartículas (MP) (2).

#### **Desmopresina**

Hace años que se conocen los efectos beneficiosos de la desmopresina (DDAVP) sobre el sangrado urémico, a pesar de que los pacientes con ERC tienen niveles normales o incluso elevados de factor VIII (FVIII) y factor von Willebrand (FvW) (3).

La DDAVP ejerce su acción movilizando las reservas endoteliales de factor VIII (FVIII) y FvW y minimizando los efectos del FvW disfuncional; de este modo se aumentan los niveles de dichos factores, lo cual tiene un efecto acelerador de la coagulación y la hemostasia primaria. Su efecto parece estar relacionado con la liberación de multímeros de alto peso molecular de FvW (2).

Se administra a dosis de 0,3 µg/kg iv. Tiene un inicio de acción rápido (1 hora) y pierde efectividad a las 24 horas. Es útil como prevención del sangrado en procedimientos invasivos como la biopsia renal o cirugía. Tiene escasos efectos adversos (cefalea, rubor facial), y raramente provoca problemas trombóticos. La administración continuada produce taquifilaxia por depleción de las reservas endoteliales de FVIII/FvW.

#### **Antifibrinolíticos**

El ácido tranexámico local es utilizado en los pacientes con ERC para mejorar la hemostasia durante exodoncias o cirugía de la cavidad oral. Son relativamente poco utilizados por vía sistémica en los pacientes con ERC y se deben ajustar las dosis (5 mg/kg/24 horas), ya que se elimina por vía renal. Puede provocar neurotoxicidad, especialmente en pacientes en hemodiálisis, en quienes el perfil farmacocinético es impredecible (4).

#### **Estrógenos (17 β-estradiol)**

No queda muy claro cuál es el mecanismo por el que los estrógenos actúan como hemostático en los pacientes con ERC.

Los estrógenos producen una disminución de los niveles de L-arginina, precursor del ON, lo cual disminuirá los niveles de GMPc y aumentará la producción de TxA<sub>2</sub>. También se ha descrito disminución de antitrombina y proteína S, así como aumento de factor VII (FVII), lo que podría colaborar en su efecto hemostático. Se administra a dosis de 0,6 mg/kg/día en 30 minutos durante 7 días. Su inicio de acción se produce a las 6 horas, el efecto máximo se obtiene en 5-7 días y la duración del efecto es de 14-21 días. Los estrógenos pueden emplearse para cirugía programada y han demostrado ser útiles en pacientes en hemodiálisis con sangrado gastrointestinal por patologías como angiodisplasia de colon y poliposis colónica (5).

#### **Transfusión de componentes sanguíneos**

El componente más utilizado son los concentrados de hemáties para aumentar la masa eritrocitaria. Se ha postulado la utilización de crioprecipitados para aumentar los niveles de FVIII/FvW (3), pero no suelen administrarse frecuentemente debido a las complicaciones inherentes a la transfusión y a su efecto impredecible en el paciente urémico. Tampoco está indicada la transfusión de plaquetas, ya que estas se volverán disfuncionantes al ser transfundidas y exponerse al medio urémico.

#### **Diálisis**

La diálisis tiene un efecto incierto sobre las plaquetas y la coagulación, y la hemodiálisis (HD) es inferior a la diálisis peritoneal (DP) en la restauración parcial de la actividad hemostática. La HD corrige el tiempo de sangría solo en un 30-50 % de pacientes. En la mayoría de los casos, la HD permite disminuir el sangrado al eliminar las toxinas urémicas, aunque puede también contribuir al empeoramiento de la tendencia hemorrágica. La interacción de la sangre con las superficies artificiales de los dializadores puede inducir una activación crónica de las plaquetas y la disminución del porcentaje de plaquetas reticuladas disponibles. Además, la heparina necesaria para anticoagular los circuitos de HD puede contribuir al aumento del riesgo hemorrágico. Sin embargo, es aconsejable realizar una sesión de HD antes de cirugía o procedimientos invasivos como la biopsia renal en caso de que sea necesario, en este caso sin heparina o utilizando alternativas como la anticoagulación con citrato.

#### **TROMBOSIS VENOSA Y ENFERMEDAD RENAL**

Las complicaciones cardiovasculares son la mayor causa de morbilidad entre los pacientes con ERC y es, además,

la principal causa de muerte entre los pacientes en terapia sustitutiva con diálisis. El riesgo de tromboembolismo venoso está aumentado en pacientes con ERC (6). Dicho riesgo empieza ya a aumentar con valores de filtrado glomerular estimado (eFG) inferiores 75 ml/min, y en estos estadios iniciales de ERC el riesgo trombótico parece estar más relacionado con la presencia de albuminuria. El riesgo es superior en el síndrome nefrótico y la glomerulonefritis membranosa.

Asimismo, se ha descrito un aumento del riesgo de recurrencia en los pacientes con ERC (7). La prevalencia de sujetos con eFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> es significativamente mayor entre los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETV) recurrente. Todo ello indica que los pacientes con ERC tienen un riesgo 5 veces superior de recurrencia. Es importante destacar que incluso con eFG < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> existe un riesgo de recurrencia 2,4 veces superior. La presencia de albuminuria también aumenta el riesgo de recurrencia.

Los fenómenos tromboembólicos más relevantes en estos pacientes pueden presentarse como trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolia pulmonar (EP), trombosis de la vena renal, trombosis de los accesos vasculares para hemodiálisis, catéteres, embolismo periférico o trombo auricular.

## ESTADO HIPERCOAGULABLE EN LA ERC

Se han descrito múltiples alteraciones de la coagulación y la fibrinólisis en la ERC que contribuyen a un estado hipercoagulable. Por una parte, el aumento de la concentración de los factores de la coagulación, especialmente fibrinógeno y FVIII/FvW, aumento de factor tisular, factor VIIa, PAI-I, etc. (8). La inflamación presente habitualmente en la ERC está relacionada con trastornos hemostáticos, ya que se ha demostrado que diversas citoquinas y mediadores de la inflamación pueden activar el sistema de la coagulación. La alteración de la interacción de la plaqueta con la pared vascular y el deterioro de la función endotelial, incluyendo la lesión del glicocáliz, participan activamente en este proceso.

Parece existir un efecto directo de algunas toxinas urémicas que afectan a enzimas relacionadas con la hemostasia. La acumulación de ácido fenilacético o p-cresol inhibe la ON-sintetasa y reduce la producción de ON. Asimismo, el indoxil-sulfato (9) aumenta el estrés oxidativo y estimula la progresión de la esclerosis glomerular, la arteriosclerosis y la hiperactividad plaquetar. También se ha descrito un aumento de fosfatidilserina expuesta en las plaquetas y niveles elevados de P-selectina así como del receptor PAC-1 del fibrinógeno, lo que incrementa la formación de agregados de leucocitos y plaquetas y produce un aumento de la reactividad plaquetar provocada por la formación de radicales libres en los neutrófilos. Por otra parte, la actividad antioxidante de las plaquetas disminuye con la ERC y en la enfermedad renal terminal

varía según el tipo de tratamiento sustitutivo empleado, siendo la diálisis peritoneal la que la preserva mejor esta actividad (10). Uno de los factores que parece estar involucrado en la hipercoagulabilidad de los pacientes con ERC es la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que se asocia a aumento de fibrinógeno, dímero D y PAI-I. Además, se sabe que en la ERC, los coágulos de fibrina son más densos y rígidos, menos permeables y menos susceptibles a la fibrinólisis. Existe un aumento de la formación de fibrina y un descenso de la capacidad fibrinolítica (11). Un detalle interesante es que el trasplante renal parece corregir muchos de los trastornos de hipercoagulabilidad del paciente con ERC (12).

El endotelio es crucial en la hemostasia, ya que secreta diferentes factores moduladores como PAI-I y FvW, expresa receptores importantes en el control de la coagulación como la trombomodulina o el receptor endotelial de la proteína C, participa en la regulación del tono vascular, regula el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria, y produce la liberación de micropartículas (MP). La disfunción endotelial es una de las alteraciones más importantes de los pacientes con ERC (13) relacionada con la enfermedad cardiovascular. La presencia de albuminuria refleja la gravedad de la lesión endotelial glomerular y puede también inducir a ETV.

Las MP son generadas durante la activación celular secundaria al proceso inflamatorio. Diversos trabajos han descrito el aumento de MP de diferentes orígenes celulares en pacientes con ERC. Sus efectos procoagulantes están relacionados con la presentación de fosfatidilserina (FS) y factor tisular en su superficie. En la ERC en estadio final, tanto el medio urémico como los cambios hemodinámicos durante la HD contribuyen a la generación de MP. La elevación de MP endoteliales parece asociarse significativamente con la disfunción vascular y arteriosclerosis en la enfermedad renal (14).

El aumento de fósforo inorgánico contribuye también al riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes con ERC, pero también en individuos sanos. La hiperfosfatemia es un factor de riesgo cardiovascular en los pacientes con ERC, ya que promueve la calcificación vascular y ejerce una acción directa sobre la señalización y activación celular de los vasos, disminuyendo la expresividad de anexina II y aumentando la generación de MP endoteliales (15).

## SÍNDROME NEFRÓTICO

El síndrome nefrótico (SN) se define por la pérdida urinaria de más de 3 gramos de proteína al día (cociente proteína/creatinina en orina > 300-350 mg/mmol), hipoalbuminemia inferior a 25 g/l, edemas y dislipemia grave. Los pacientes con SN tienen un aumento del riesgo de ETV, particularmente trombosis de la vena renal, trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (16). Este aumento de riesgo es provocado

por el desequilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes fisiológicos. La pérdida de proteínas produce un aumento de síntesis hepática que eleva los niveles de fibrinógeno y otros factores de la coagulación. Asimismo, no es infrecuente encontrar un déficit adquirido de antitrombina y de proteína S libre por el desplazamiento a la forma unida a C4BP y un aumento muy marcado de PAI-I. Las MP plaquetarias también se encuentran aumentadas en el SN.

A pesar de todo, el riesgo trombótico es relativamente bajo, siendo más alto en los primeros 6 meses posdiagnóstico, observándose una incidencia de TEV superior en pacientes con SN y nefropatía membranosa.

## VASCULITIS POR ANTICUERPOS ANTINEUTRÓFILO

Las vasculitis con anticuerpos antineutrófilo (ANCA) y fallo renal presentan un aumento del riesgo de ETV de más de 50 veces comparado con la población sana, que se eleva en aquellos pacientes que reciben glucocorticoides (14), es más frecuente en pacientes con poliangeitis microscópica y vasculitis renal que entre pacientes con granulomatosis de Wegener.

Uno de los efectos más importantes de las vasculitis ANCA es la activación endotelial (17) con aumento de las MP de origen endotelial, plaquetar y de los neutrófilos durante la fase activa de la enfermedad, que son más elevadas que en pacientes con otras glomerulopatías. Los anticuerpos antineutrófilo inducen la formación de micropartículas que contienen TF, promoviendo así la hipercoagulabilidad y el aumento de la tasa de trombosis en estos pacientes (14). Se ha descrito además la presencia de anticuerpos antiplasminógeno relacionados con una fibrinólisis defectuosa (18).

## FIBRILACIÓN AURICULAR Y RIESGO TROMBOEMBÓLICO EN EL PACIENTE RENAL

Con la mejoría de la longevidad y el consiguiente aumento de la población anciana, la frecuencia de ERC y fibrilación auricular (FA) está aumentando; ambas son causa evidente de morbilidad y mortalidad. La prevalencia de FA es 10 a 20 veces superior en ERC que en la población general. De hecho, la FA y la ERC coinciden muy frecuentemente: un tercio de los pacientes con FA tienen ERC y un 15 % de los pacientes con ERC tienen FA. En HD esta prevalencia llega a ser de un 37 %. Los pacientes con ERC tienen un riesgo elevado de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) y al mismo tiempo la prevalencia de ERC

es mayor en pacientes con ECV. La FA en la ERC se asocia a la edad, al tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad renal, hiperactividad del sistema renina-angiotensina, etc.

Para todos los pacientes con ERC, según las guías clínicas actuales, el riesgo de ictus debe ser determinado utilizando  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ , aunque los pacientes con ERC tienen factores de riesgo adicionales. Los pacientes con  $\text{FG} < 60 \text{ ml/min}$  y un  $\text{CHA}_2\text{DS}_2 \geq 2$  tienen un riesgo once veces superior de ictus isquémico comparado con pacientes con  $\text{FG} > 60 \text{ ml/min}$  y  $\text{CHA}_2\text{DS}_2 < 2$  (19). Dado que hay una evidencia clara de que la ERC es un factor de riesgo independiente de tromboembolismo, se ha sugerido implementar puntos adicionales al score  $\text{CHA}_2\text{DS}_2$  ( $\text{R}_2\text{CHA}_2\text{DS}_2$ ). Sin embargo, esta modificación no mejora el poder predictivo de  $\text{CHA}_2\text{DS}_2$  o  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  para eventos tromboembólicos y mortalidad, probablemente debido a que la ERC está asociada frecuentemente con los factores de riesgo de ictus utilizados en estas clasificaciones (20). En cuanto a la estimación del riesgo hemorrágico con HAS-BLED, es difícil de establecer con precisión, ya que muchos pacientes tienen una puntuación elevada, por lo que es preferible contrapesar cuidadosamente los riesgos y beneficios en cada paciente individualmente.

Como criterios de anticoagulación en pacientes con FA y ERC avanzada, la guía de la American Heart Association precisa que en presencia de FA y  $\text{CHA}_2\text{DS}_2 \geq 2$ , con  $\text{FG} < 15 \text{ ml/min}$  o en HD, se aconseja anticoagulación con antivitaminas K con un International Normalized Ratio (INR) diana de 2-3. No se recomiendan anticoagulantes orales directos si el  $\text{FG} < 15 \text{ ml/min}$ , al no disponer de suficiente evidencia en cuanto a su seguridad. Si el  $\text{FG} > 15\text{-}20 \text{ ml/min}$ , se deberán valorar los anticoagulantes orales directos.

## TROMBOEMBOLISMO EN EL TRASPLANTE RENAL

La incidencia de ETV en los pacientes trasplantados es aproximadamente de un 8 %, mientras que la trombosis del injerto está entre un 1 y un 6 % (21). El riesgo es más elevado durante el primer mes después del trasplante, pero persiste alto durante los primeros años. Los receptores no solo tienen un estado hipercoagulable asociado a la ERC, sino que además existe una activación de la coagulación en los vasos del injerto. La diálisis peritoneal pretrasplante, el tiempo de isquemia fría, la hipotensión durante el trasplante o la historia personal trombótica previa son factores de riesgo asociados.

En los primeros años después del trasplante renal el riesgo de TEV permanece alto, con una incidencia entre un 5 a 9 % anual. Esto puede ser debido a varios factores:

1. El trasplante no restaura al 100 % la función renal.
2. Los pacientes trasplantados están en riesgo de desarrollar proteinuria, ya sea por la propia enfermedad renal primaria como por rechazo.



El rechazo humoral crónico es la causa más importante de vasculopatía del injerto que conduce a su pérdida prematura. Está caracterizado por la presencia de anticuerpos circulantes donante-específicos que interactúan con el endotelio de la microcirculación, conduciendo a un estado proinflamatorio, activación de linfocitos T y microangiopatía trombótica, similar a la observada en el síndrome hemolítico urémico. Los anticuerpos anti-HLA-II se asocian más frecuentemente con rechazo humoral y tienen peor pronóstico que los anti-HLA-I, siendo más frecuentes en pacientes con lesiones endoteliales glomerulares (glomerulopatía del trasplante). Algunas observaciones sugieren que la trombomodulina puede desempeñar un papel en el rechazo humoral y en particular en el daño endotelial observado durante el rechazo humoral. Las lesiones microangiopáticas observadas podrían estar relacionadas con su efecto directo sobre la expresión de trombomodulina sobre la superficie endotelial (22).

Aunque la presencia de trombofilia hereditaria puede contribuir al riesgo trombótico, existe controversia sobre si debe realizarse un escrutinio de trombofilia a los pacientes candidatos a trasplante renal. Debemos hacer una evaluación cuidadosa de los factores de riesgo, y en aquellos pacientes con factores clínicos relevantes, tal vez sería aconsejable valorar la existencia de la mutación del factor V Leiden o la mutación 20210A del gen de la protrombina. En pacientes de alto riesgo deberíamos realizar un estudio más exhaustivo que incluya los anticuerpos antifosfolípidos.

Otro factor añadido es la medicación inmunosupresora. Los esteroides e inhibidores de la calcineurina tienen propiedades protrombóticas. Sirolimus y everolimus se han asociado con microangiopatía trombótica y se ha observado una alta incidencia de ETV en pacientes tratados con everolimus (23).

## TROMBOSIS DE LOS ACCESOS VASCULARES

Hay varios tipos de acceso vascular para HD, incluyendo injertos y catéteres; las fistulas arterio-venosas (FAV) son las preferibles, ya que tienen menor riesgo de infección y complicaciones. La trombosis de los accesos vasculares es un problema importante en los pacientes en HD. Uno de los factores clave para el desarrollo de trombosis de las FAV es la estenosis en la zona de anastomosis, más que una alteración particular de la hemostasia. La estenosis ocurre preferentemente en el lado venoso y se define como una proliferación rápida de algunos tipos celulares que conducen a la hiperplasia de la íntima (macrófagos, células musculares lisas y fibroblastos) debida a los cambios urémicos en pacientes con enfermedad renal terminal añadidos al estrés quirúrgico. Otros factores que influyen en la trombosis de los accesos vasculares son

la hipoxia, las punciones repetidas del acceso vascular para la realización de la HD, el aumento del estrés de cizallamiento de la célula endotelial venosa debido a su mayor flujo en la fístula y la disminución de la producción local de ON (24). Además, pueden influir los factores de riesgo cardiovascular clásicos e incluso factores trombofílicos hereditarios o adquiridos (24).

## TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN EL PACIENTE RENAL

El riñón es responsable de la eliminación de diferentes fármacos y sus metabolitos, ya sea por filtración glomerular como por secreción tubular, de modo que pueden acumularse en los pacientes con ERC (25).

### Antiagregantes

No hay unas recomendaciones claras en cuanto al uso de antiagregantes en los pacientes con ERC, así que deberemos individualizar el tratamiento para cada paciente en función de sus perfiles de riesgo, tolerancia y sus características clínicas (diabetes, dislipemia, etc.).

Diversos estudios han corroborado la existencia de un aumento de la hiperreactividad plaquetar (HRP) como causa de una respuesta insuficiente a los antiagregantes en ERC, que es más acusado en aquellos pacientes en los que coexisten la diabetes mellitus y la ERC por efecto sinérgico (26). Aunque la razón de la hiperreactividad plaquetar también podría ser debida a las mayores comorbilidades de estos pacientes más que al propio fallo renal, la asociación entre ERC e HRP es un determinante de la aparición de eventos trombóticos después de intervención coronaria percutánea y colocación de prótesis de stent.

La aspirina tiene un escaso efecto como antitrombótico en la ERC y no mejora incrementando la dosis. No aumenta el riesgo de hemorragias mayores, pero multiplica por tres el riesgo de hemorragia menor. La aspirina presenta una mala respuesta farmacodinámica en los pacientes con ERC, lo que se asocia a un aumento de la resistencia a este fármaco que puede estar relacionada con un incremento de la mortalidad. Por otra parte, parece probado que el empeoramiento de la función renal es más frecuente entre los pacientes sometidos a tratamiento con aspirina a largo plazo, a excepción de los pacientes diabéticos (27).

En cuanto a los inhibidores del receptor P2Y<sub>12</sub>, se ha demostrado que en la ERC existe una pobre biodisponibilidad del metabolito activo del clopidogrel debida a la reducción de la actividad del citocromo CYP450, lo que produce un incremento de la HRP residual, la cual va aumentando progresivamente

con el empeoramiento de la función renal. Esta HRP en la ERC grave provoca un menor efecto terapéutico del clopidogrel, que aún es más bajo en los pacientes diabéticos con nefropatía diabética (26).

En cuanto a otros inhibidores del receptor P2Y<sub>12</sub>, prasugrel parece más eficiente en prevenir la trombosis de *stent* en pacientes con eFG < 60 ml/min y ticagrelor se ha mostrado superior al clopidogrel, independientemente del FG, e incluso su beneficio clínico puede ser superior en pacientes con ERC (25).

## Anticoagulantes

La decisión de anticoagular a un paciente es difícil, y lo es más en pacientes con ERC. Existen relativamente pocos ensayos clínicos aleatorizados que incluyan a pacientes con ERC grave, con lo que la evidencia disponible es escasa. En estos pacientes deberemos considerar cuidadosamente la gravedad de la insuficiencia renal, el grado de proteinuria, el estado nutricional, la presencia de comorbilidades y las medicaciones asociadas.

Entre las distintas opciones de tratamiento (heparinas, anti vitaminas K y anticoagulantes directos), deberemos escoger los fármacos con menor riesgo de sangrado y con un beneficio neto claro (28,29).

## Heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular

La heparina no fraccionada (HNF) se metaboliza especialmente en el sistema retículo-endotelial con un aclaramiento renal por debajo del 10 %, por lo que sigue siendo el anticoagulante de elección en pacientes con ERC grave y en pacientes críticos con fallo renal, ya que tiene una vida media corta y su acción se revierte fácilmente con protamina.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) difieren considerablemente entre sí con respecto a su peso molecular y farmacocinética y en su bioacumulación en la insuficiencia renal, ya que se eliminan en mayor o menor grado por vía renal. En general, a menor peso molecular mayor bioacumulación.

Diversos metaanálisis confirman el riesgo de hemorragia en la ERC con las HBPM a dosis terapéuticas. En general no deben ajustarse las dosis en pacientes con ERC discreta y moderada (eFG > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), pero se ha demostrado que el grado de bioacumulación no es el mismo en todas las HBPM, siendo superior para enoxaparina, por lo que debe reducirse la dosis de este fármaco al 50 % para eFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Algunos datos sugieren que el riesgo hemorrágico de enoxaparina es más alto que para otras HBPM

a pesar de la reducción de dosis (29). Tanto dalteparina como tinzaparina han demostrado ser seguras en la insuficiencia renal (30,31). Fondaparinux está en principio contraindicado en ERC avanzada debido a que se elimina casi por completo por vía renal. En aquellos casos en que deba ser imprescindible su uso, deberán controlarse escrupulosamente los niveles de actividad anti-Xa (29).

La HNF se ha relacionado con la pérdida de densidad mineral ósea, disminuyendo la formación de hueso, aumentando la reabsorción o ambas, probablemente por inhibición de la osteoprotegerina (32). En los pacientes en HD esto puede tener un impacto negativos, dado que estos enfermos están constantemente expuestos a la heparina para anticoagular los circuitos de diálisis. Asimismo, la HNF tiene un efecto sobre el metabolismo lipídico por activación de la lipoproteína-lipasa y sobre al sistema renina-aldosterona. Las HBPM parecen tener menor impacto sobre el metabolismo óseo y del sistema renina-aldosterona, pero no sobre el metabolismo lipídico.

## Antivitaminas K

Las indicaciones de tratamiento anticoagulante en ERC son las mismas que en otros individuos que requieran anticoagulación. Sin embargo, el manejo efectivo y seguro de los pacientes con ERC o HD es complejo dada su tendencia hemorrágica (33). Además, debemos tener en cuenta que existe un déficit subyacente de vitamina K en los enfermos renales, especialmente en tratamiento sustitutivo con HD (34), y una calcificación vascular crónica que puede exacerbarse con las antivitaminas K (AVK) (35). El manejo de la anticoagulación en la ERC requiere así consideraciones especiales para minimizar las complicaciones y asegurar un buen control de INR.

Las AVK se metabolizan por vía hepática y se eliminan por vía renal solo en un 10-15 %, por lo que en teoría serían el anticoagulante de elección de la ERC. Sin embargo, existe una alteración del mecanismo de metabolización de las AVK así como mayor sensibilidad a las interacciones medicamentosas relacionadas con la isoenzima CYP450 2C9, lo cual provoca un aumento de la variabilidad de los valores de INR, especialmente en los pacientes de más de 70-75 años. La morbilidad del tratamiento aumenta con la edad debido a la disminución "fisiológica" de la función renal. Además, la disminución de la masa corporal y el contenido del agua disminuyen el volumen de distribución de los fármacos, lo que afectará también a sus niveles plasmáticos (25). Contrariamente, los pacientes con síndrome nefrótico suelen necesitar dosis más elevadas de AVK por el aumento de síntesis hepática.

Los pacientes con ERC tienen un peor control de anticoagulación, ya que es difícil alcanzar un tiempo en rango terapéutico (TRT) superior a 65-70 % (36). El TRT es relativamente pobre entre todos los niveles de función renal, especialmente



en los pacientes en HD. Todo ello conlleva a que deban ser controlados más a menudo y deban ajustarse las dosis frecuentemente. Los pacientes en estadios 3 a 5 sin necesidad de diálisis requieren dosis más bajas de AVK, tienen más a menudo INR supratrapéuticos ( $\geq 4$ ) y un mayor riesgo hemorrágico. El riesgo de hemorragia intracraneal asociado a  $\text{INR} \geq 4$  es varias veces superior en ERC avanzada. Cuanto menor es el TRT mayor es el riesgo de ictus o hemorragia en ERC (37).

Algunos estudios mostraban un aumento de la tasa de ictus en pacientes en HD y AVK (38), pero ello probablemente era debido al mal control del INR, especialmente en los primeros 90 días de inicio de AVK. Estos estudios son difíciles de interpretar, pero parece clave conseguir un INR estable. El TRT debería ser  $> 70\%$ , algo difícil de alcanzar en estos enfermos (37,39). Por otra parte, es muy probable que en todos los pacientes en que se prescribe AVK tengan un riesgo mayor de complicaciones cardiovasculares, lo que puede influir sobre la tasa más alta de ictus. Este efecto, denominado “confusión por indicación”, puede explicar el sesgo de no obtener beneficio de las AVK e incluso aumentar el riesgo trombótico.

Una nueva AVK, tecarfarina, puede significar un avance en el tratamiento anticoagulante en la insuficiencia renal (40). Este fármaco es metabolizado por el enzima carboxilesterasa-2, evitándose así las interacciones de las drogas con CYP450 y consiguiéndose una anticoagulación más estable. La carboxilesterasa-2 no es inhibida en la insuficiencia renal, de modo que la ERC no afecta el aclaramiento de tecarfarina.

Actualmente, las guías internacionales recomiendan el uso de AVK en los pacientes con AF y ERC con un claro beneficio neto (41). En general, la anticoagulación oral debe ser recomendada en la mayoría de pacientes con alto riesgo de ictus ( $\text{CHADS}_2\text{-VASc} \geq 2$ ), insuficiencia renal y riesgo bajo-intermedio de sangrado (42). Debe controlarse cuidadosamente el INR y mantener a los pacientes en rango el mayor tiempo posible intensificando los controles, especialmente durante las primeras semanas de inicio de tratamiento (41). Los controles de INR deberán realizarse cada 3 semanas en pacientes en estadio 3-4 y cada 2-3 semanas en estadio 5 o HD. Las tasas de sangrado son superiores durante las primeras 6 a 8 semanas.

## Anticoagulantes orales directos

Hay diferencias importantes entre los distintos anticoagulantes orales directos (ACOD) en cuanto a su eliminación renal. En general, esta disminuye con la progresión de la enfermedad renal. Los pacientes en tratamiento con ACOD e insuficiencia renal pueden estar expuestos a un aumento de riesgo de sangrado por bioacumulación (43).

En la estimación del filtrado glomerular (eFG) la ecuación CKD-EPI puede ser el método de elección para determinar el estadio de la ERC en el contexto de la dosificación de los

ACOD, a pesar de que en los ensayos clínicos pivotaes se utilizó principalmente la ecuación de Cockcroft-Gault (CG). Los clínicos deben conocer plenamente las consecuencias que tiene el uso de las fórmulas MDRD o CKD-EPI en lugar de CG, en especial en pacientes con deterioro de la función renal moderada-grave y en los ancianos, en quienes la discrepancia entre las tres ecuaciones es máxima (44). Se debe optar por el fármaco y la posología que optimice la relación riesgo-beneficio de la situación clínica específica de un paciente concreto (45).

En general, los ACOD reducen el riesgo hemorrágico y tienen más ventajas que las AVK hasta que la función renal evoluciona a estadio 5 (46). En pacientes con ERC moderada, se observa una reducción de ictus y embolismo sistémico junto a un mejor perfil de seguridad respecto a hemorragias mayores comparados con AVK (47). Los ACOD reducen el riesgo hemorrágico global un 19 % en pacientes con ERC en estadios 2-3 (28).

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología consideran que el uso de ACOD es eficaz y seguro en pacientes con ERC moderada (eFG entre 30 y 49 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en comparación con AVK. En estadios más avanzados de insuficiencia renal o pacientes en diálisis, es aconsejable el uso de antivitaminas K (48).

La progresión de la enfermedad renal se caracteriza por fluctuaciones del filtrado glomerular provocadas por episodios de agudización o patologías intercurrentes que pueden hacer peligroso el uso de ACOD al aumentar el riesgo de sangrado. Es necesario el control periódico de la función renal, especialmente en aquellos pacientes con  $\text{FG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  y ser precavido en la ERC de discreta a moderada (49). La tabla III muestra las recomendaciones de ajustes de dosis de los distintos ACOD en la ERC.

Dabigatran se elimina en el 85 % por vía renal. La vida media aumenta de 14 a 16, 19 y 28 horas en pacientes con ERC discreta, moderada y grave, respectivamente. El aumento de eficacia observado en la ERC y en ancianos puede ser debido al aumento de la concentración del fármaco, con elevación del riesgo de sangrado (50). No es un fármaco de elección en la ERC moderada-grave (51). Dabigatran es dializable.

En el caso de rivaroxaban la influencia de la función renal sobre el aclaramiento de rivaroxaban es moderada, incluso en pacientes con ERC grave, aunque se elimina en un 60 % por vía renal. El área bajo la curva aumenta respecto a los sujetos sanos en un 44, 52 y 64 % en la ERC discreta, moderada y grave, respectivamente (19). Se recomienda disminuir la dosis a 15 mg/día cuando el FG es de 30 a 40 ml/min. No se ha observado un exceso de sangrado mayor o menor respecto a las AVK.

La excreción renal de apixaban es de un 27 %. Los pacientes con FA y disminución de la función renal tienen una menor incidencia de hemorragias mayores con este fármaco comparado con otros ACOD (52-53). Apixaban parece ser seguro también en pacientes con más de 75 años y, debido

**Tabla III**  
**Modificación de las dosis de ACOD en la ERC**

Anticoagulante	Criterio para reducir dosis	Dosis reducida
Dabigatran	eFG < 50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	110 mg/12 horas
Rivaroxaban	eFG < 50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	15 mg/24 horas
Apixaban	Dos de los siguientes criterios: • Edad ≥ 80 años • Peso ≤ 60 Kg • Creatinina ≥ 1,5 mg/dl	2,5 mg/12 horas
Edoxaban	eFG < 50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	30 mg/24 horas

a su menor eliminación renal, debe ser de elección en los pacientes ancianos con FG entre 30 y 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (52,54).

Edoxaban es el último ACOD comercializado. Su excreción renal es de un 50 %. Se recomienda disminuir las dosis a la mitad en caso de ERC moderada-grave (30 mg/día). En pacientes con ETV aguda no se observó aumento de las complicaciones hemorrágicas con FG entre 30 y 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (55).

Los ACOD se asocian a un riesgo menor de ictus hemorrágico comparado con AVK en pacientes con ERC, y es apixaban el que demuestra un menor riesgo con eFG < 50 ml/min (52). Dado el beneficio neto que han demostrado los ACOD, son necesarios nuevos ensayos clínicos en pacientes con ERC avanzada o en diálisis que se podrían beneficiar de estos tratamientos. En general podemos decir que edoxaban y apixaban tienen un mejor perfil clínico que dabigatran y rivaroxaban en los pacientes con ERC (47).

## COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN EL PACIENTE RENAL

### Trombopenia inducida por heparina

No es una complicación más frecuente entre los pacientes con ERC, aunque parece existir una menor incidencia en los pacientes en HD, sometidos a exposición continua a la heparina durante la HD, ya que raramente desarrollan trombopenia inducida por heparina (TIH). Algunos mecanismos pueden ser responsables de esta baja incidencia, como la exposición sistémica repetida a grandes cantidades de heparina o la eliminación del PF4 durante la diálisis, pueden alterar el cociente PF4/heparina de manera que dificulta la formación de complejos de mayor peso molecular que son los que fijan preferentemente los anticuerpos anti-PF4/heparina (56).

Argatroban es el anticoagulante indicado para la heparinización de circuitos en pacientes con TIH al eliminarse por vía

hepática sin necesidad de ajuste de dosis (57). Tiene la desventaja de que solo puede administrarse por vía endovenosa.

### Nefropatía por anticoagulantes

La nefropatía inducida por anticoagulantes es una complicación grave y está asociada con un aumento sustancial de la tasa de mortalidad y progresión de la insuficiencia renal (58). Se ha descrito especialmente relacionada con las AVK y no es una complicación que sea tenida frecuentemente en mente por los médicos. Suele ocurrir al inicio del tratamiento con anticoagulantes sin correlación entre el grado de elevación del INR y la magnitud del aumento de creatinina.

Se observó que un porcentaje importante de pacientes que presentaban un INR > 3 desarrollaban de manera aguda un aumento inexplicable de la creatinina superior a 0,3 mg/dl (0,61 ± 0,44), con presencia de hematíes en el espacio de Bowman y los túbulos, además de cilindros hemáticos en túbulos, con daño tubular agudo e inflamación intersticial. Así, estos enfermos mostraron una aceleración de la progresión de su ERC. Aunque esta complicación no es exclusiva de la ERC, afecta más frecuentemente a este grupo de pacientes. La nefropatía relacionada con los anticoagulantes también se ha descrito en pacientes en tratamiento con dabigatran y rivaroxaban (58).

### Calcificación heterotópica y calcifilaxis

Las AVK interfieren con la gammacarboxilación de la proteína Gla de la matriz y la osteocalcina, lo que puede acelerar el proceso de calcificación vascular. En parte, las complicaciones cardiovasculares en la ERC pueden atribuirse a calcificación coronaria. Una baja ingesta de vitamina K1 y la desnutrición en HD (34) pueden ser en parte responsables de la calcificación vascular en estos pacientes, que el tratamiento con AVK puede agravar. La forma más grave de calcificación heterotópica es la arteriopatía urémica calcificante (calcifilaxis) (35).

## BIBLIOGRAFÍA

- Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC) dentro de la Estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS. 2015.
- Lutz J, Weinmann-Menke J. Bleeding in uremia. In: Management of Bleeding Patients; 2016 p. 151-7. DOI:10.1007/978-3-319-30726-8\_16.
- Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(3):138-53.
- Ma TK-W, Chow KM, Kwan BC-H, Leung CB, Szeto CC, Li PK-T. Manifestation of tranexamic acid toxicity in chronic kidney disease and kidney transplant patients: A report of four cases and review of literature. *Nephrology* 2017;22(4):316-21.
- Lamba G, Kaur H, Adapa S, Shah D, Malhotra BK, Rafiyath SM, et al. Use of conjugated estrogens in life-threatening gastrointestinal bleeding in hemodialysis patients- A review. *Clin Appl Thromb* 2013;19(3):334-7.
- Cheung KL, Zakai NA, Folsom AR, Kurella Tamura M, Peralta CA, et al. Measures of Kidney Disease and the Risk of Venous Thromboembolism in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis* 2017;70(2):182-90.
- Rattazzi M, Villalta S, de Lucchi L, Sponchiado A, Galliazzo S, Faggini E, et al. Chronic kidney disease is associated with increased risk of venous thromboembolism recurrence. *Thromb Res* 2017;160:32-7.
- Dekkers IA, de Mutsert R, de Vries APJ, Rosendaal FR, Cannegieter SC, Jukema JW, et al. Determinants of impaired renal and vascular function are associated with elevated levels of procoagulant factors in the general population. *J Thromb Haemost* 2018;16:519-28.
- Yang K, Du C, Wang X, Li F, Xu Y, Wang S, et al. Uremic solute indoxyl sulfate-induced platelet hyperactivity contributes to CKD-associated thrombosis in mice. *Blood* 2017;111(19):2667-79.
- Stępniewska J, Dołęgowska B C-HE. The activity of antioxidant enzymes in blood platelets in different types of renal replacement therapy: a cross-sectional study. *Int Urol Nephrol* 2016;48(4):593-9.
- Mörtberg J, Blombäck M, Wallén H, He S, Jacobson SH, Spaak J. Increased fibrin formation and impaired fibrinolytic capacity in severe chronic kidney disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;27(4):401-7.
- Cho J, Jun KW, Kim MH, Hwang JK, Moon IS, Kim J II. Coagulation profile in patients with chronic kidney disease before and after kidney transplantation: A retrospective cohort study. *Clin Transplant* 2017;31(9). DOI:10.1111/ctr.13051.
- Kopel T, Kaufman JS, Hamburg N, Sampalis JS, Vita JA, Dember LM. Endothelium-dependent and -independent vascular function in advanced chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(10):1588-94.
- Helmke A, Vietinghoff S von. Extracellular vesicles as mediators of vascular inflammation in kidney disease. *World J Nephrol* 2016;5(2):125.
- Dobry AS, Ko LN, St John J, Sloan JM, Nigwekar S, Kroshinsky D. Association Between Hypercoagulable Conditions and Calciphylaxis in Patients With Renal Disease. *JAMA Dermatology* Dec 2018;154:182-7.
- Ismail G, Mircescu G, Ditoiu AV, Tacu BD, Jurubita R, Harza M. Risk factors for predicting venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome: Focus on haemostasis-related parameters. *Int Urol Nephrol* 2014;46(4):787-92.
- Salmela A, Ekstrand A, Joutsu-Korhonen L, Raisanen-Sokolowski A, Lassila. Activation of endothelium, coagulation and fibrinolysis is enhanced and associates with renal anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(Suppl 1):53-9.
- Berden AE, Nolan SL, Morris HL, Bertina RM, Erasmus DD, Hagen EC, et al. Anti-plasminogen antibodies compromise fibrinolysis and associate with renal histology in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(12):2169-79.
- Bilha SC, Burlacu A, Siriopol D, Voroneanu L CA. Primary Prevention of Stroke in Chronic Kidney Disease Patients: A Scientific Update. *Cerebrovasc Dis* 2018;45(1-2):33-41.
- Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, Fernández H, Gallego P, Valdés M, et al. Does chronic kidney disease improve the predictive value of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc stroke stratification risk scores for atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 2013;109(5):956-60.
- Béland S, Vallin P, Désy O, Lévesque E, de Serres SA. Effects of alloantibodies to human leukocyte antigen on endothelial expression and serum levels of thrombomodulin. *J Thromb Haemost* 2017;15(5):1020-31.
- Bijkerk R, Florijn BW, Khairoun M, Duijs JMGJ, Ocak G, de Vries APJ, et al. Acute Rejection After Kidney Transplantation Associates With Circulating MicroRNAs and Vascular Injury. *Transplant Direct* 2017;3(7):e174.
- Baas MC, Gerdes VEA, Ten Berge IJM, Heutink KM, Florquin S, Meijers JCM, et al. Treatment with everolimus is associated with a procoagulant state. *Thromb Res* 2013;132(2):307-11.
- Brahmbhatt A, Misra S. The Biology of Hemodialysis Vascular Access Failure. *Semin Intervent Radiol* 2016;33(1):15-20.
- Burlacu A, Genovesi S, Goldsmith D, Rossignol P, Ortiz A, Kalra PA, et al. Bleeding in advanced CKD patients on antithrombotic medication – A critical appraisal. *Pharmacol Res* 2018;129:535-43.
- Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. Defining the link between chronic kidney disease, high platelet reactivity, and clinical outcomes in clopidogrel-treated patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(6):e002760.
- Polzin A, Dannenberg L, Sansone R, Levkau B, Kelm M, Hohlfeld T, et al. Antiplatelet effects of aspirin in chronic kidney disease patients. *J Thromb Haemost* 2016;14(2):375-80.
- Bai Y, Chen H, Yang Y, Li L, Liu XY, Shi XB, et al. Safety of antithrombotic drugs in patients with atrial fibrillation and non-end-stage chronic kidney disease: Meta-analysis and systematic review. *Thromb Res* 2016;137:46-52.
- Sharif-Askari S. Anticoagulation Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol* 2017;906:101-14.
- Leizorovicz A, Siguret V, Mottier D. Safety profile of tinzaparin versus subcutaneous unfractionated heparin in elderly patients with impaired renal function treated for acute deep vein thrombosis: The Innohep® in Renal Insufficiency Study (IRIS). *Thromb Res* 2011;128(1):27-34.

31. Park D, Southern W, Calvo M, Kushnir M, Solorzano C, Sinnet M, et al. Treatment with Dalteparin is Associated with a Lower Risk of Bleeding Compared to Treatment with Unfractionated Heparin in Patients with Renal Insufficiency. *J Gen Intern Med* 2016;31(2):182-7.
32. Li B, Lu D, Chen Y, Zhao M, Zuo L. Unfractionated heparin promotes osteoclast formation in vitro by inhibiting osteoprotegerin activity. *Int J Mol Sci* 2016;17(4):613.
33. Shen JJ, Montez-Rath ME, Lenihan CR, Turakhia MP, Chang TI, Winkelmayer WC. Outcomes after warfarin initiation in a cohort of hemodialysis patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Kidney Dis* 2015;66(4):677-88.
34. Fusaro M, D'Alessandro C, Noale M, et al. Low vitamin K1 intake in haemodialysis patients. *Clin Nutr* 2017;36(2):601-7.
35. Han KH, O'Neill WC. Increased peripheral arterial calcification in patients receiving warfarin. *J Am Heart Assoc* 2016;5(1):1-8.
36. Lobos-Bejarano JM, Castellanos Rodríguez A, Barrios V, Escobar C, Polo-García J, del Castillo-Rodríguez JC, et al. Influence of renal function on anticoagulation control in patients with non-valvular atrial fibrillation taking vitamin K antagonists. *Int J Clin Pract* 2017;71(9). DOI:10.1111/ijcp.12974.
37. Szummer K, Gasparini A, Eliasson S, Årnlöv J, Qureshi AR, Bárány P, et al. Time in therapeutic range and outcomes after warfarin initiation in newly diagnosed atrial fibrillation patients with renal dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2017;6(3). DOI:10.1161/JAHA.116.004925.
38. 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(10):2223-33.
39. Schein JR, White CM, Nelson WW, Kluger J, Mearns ES, Coleman CI. Vitamin K antagonist use: Evidence of the difficulty of achieving and maintaining target INR range and subsequent consequences. *Thromb J* 2016;13(14):14.
40. Albrecht D. Pharmacokinetics of Tecarfarin and Warfarin in Patients with Severe Chronic Kidney Disease. *Thromb Haemost* 2017;117(11):2026-33.
41. Qamar A, Bhatt DL. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2016;133(15):1512-5.
42. Genovesi S, Carrero JJ. International Normalized Ratio Control in Patients With Atrial Fibrillation and CKD. *Am J Kidney Dis* 2017;69:863.
43. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane database Syst Rev* 2017;11:CD011373.
44. Schwartz JB. Potential Effect of Substituting Estimated Glomerular Filtration Rate for Estimated Creatinine Clearance for Dosing of Direct Oral Anticoagulants. *J Am Geriatr Soc* 2016;64(10):1996-2002.
45. Di Lullo L, Ronco C, Cozzolino M, Russo D, Russo L, Di Iorio B, et al. Nonvitamin K-dependent oral anticoagulants (NOACs) in chronic kidney disease patients with atrial fibrillation. *Thromb Res* 2017;155:38-47.
46. Lutz J, Jurk K, Schinzel H. Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: Patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017;10:135-43.
47. Ando G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;231:162-9.
48. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: Part 2. *Eur Heart J* 2017;38(12):860-8.
49. Sciascia S, Radin M, Schreiber K, Fenoglio R, Baldovino S, Roccatello D. Chronic kidney disease and anticoagulation: from vitamin K antagonists and heparins to direct oral anticoagulant agents. *Intern Emerg Med* 2017;12(8):1101-8.
50. Goldhaber SZ, Schulman S, Eriksson H, Feuring M, Fraessdorf M, Kreuzer J, et al. Dabigatran versus Warfarin for Acute Venous Thromboembolism in Elderly or Impaired Renal Function Patients: Pooled Analysis of RE-COVER and RE-COVER II. *Thromb Haemost* 2017;117(11):2045-52.
51. Knauf F, Chaknos CM, Berns JS, Perazella MA. Dabigatran and kidney disease: A bad combination. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(9):1591-7.
52. Raccach BH, Perlman A, Danenberg HD, Pollak A, Muszkat M, Matok I. Major Bleeding and Hemorrhagic Stroke with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Chest* 2016;149(6):1516-24.
53. Wang X, Tiruchera G, Marbury TC, Chang M, Zhang D, Song Y, 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.
54. Pelliccia F, Rosanio S, Marazzi G, Poggi S, Tanzilli A, Greco C, et al. Efficacy and safety of novel anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with mild and moderate to severe renal insufficiency: Focus on apixaban. *Int J Cardiol* 2016;225:77-81.
55. Büller HR, Décousus H, Grosso M, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406-15.
56. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2017;129(21):2864-72.
57. Job H, Ingrid J, Tivadar F, Lukas P. Treatment of patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia and anti-lepirudin antibodies with argatroban. *J Thromb Thrombolysis* 2005;19(1):65-9.
58. Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. *J Thromb Haemost* 2016;14(3):461-7.