

ANTICOAGULANTS ORALS DIRECTES EN LA PREVENCIÓ DE L'ICTUS I L'EMBÒLIA SISTÈMICA EN PACIENTS AMB FIBRIL·LACIÓ AURICULAR NO VALVULAR

Eduardo Arellano Rodrigo, Ginés Escolar

Servei d'Hemoteràpia i Hemostàsia,
Hospital Clínic de Barcelona

Paraules clau: fibril·lació auricular no valvular, antagonistes de la vitamina K, anticoagulants orals directes i profilaxi antitrombòtica.

Resum

La fibril·lació auricular (FA) d'origen no valvular és la causa més freqüent d'ictus i embolisme sistèmic i representa un important problema de salut pública. El pilar fonamental de profilaxi, és un tractament anticoagulant oral eficaç. El tractament amb antagonistes de la vitamina K (AVK) amb un marge terapèutic òptim s'associa a un menor risc trombòtic i hemorràgic. No obstant això, aquests fàrmacs tenen importants limitacions pràctiques, com ara la gran variabilitat en la resposta, l'estret marge terapèutic, les múltiples interaccions farmacològiques i dietètiques, així com la necessitat d'un ajust de la dosi mitjançant controls periòdics de la ràtio internacional normalitzada (INR, per les seves sigles en anglès). En comparació, els anticoagulants orals directes (ACOD) són inhibidors del factor II activat (dabigatran) o del factor X activat (rivaroxaban, apixaban o edoxaban) i tenen un efecte previsible ràpid, escasses interaccions farmacològiques i no necessiten control de laboratori. Els assajos clínics han demostrat que són igual d'eficaços o superiors a la warfarina en la profilaxi d'esdeveniments tromboembòlics, redueixen el risc de sagnat intracerebral, però incrementen el risc d'hemorràgia gastrointestinal. En el nostre entorn es recomana l'ús dels AVK i si hi ha un mal control d'INR (marge terapèutic < 65%) durant almenys 6 mesos, malgrat un bon compliment, s'aconsella la utilització d'un ACOD. És important valorar l'edat, el pes, la funció renal i hepàtica, a més dels antecedents i la medicació concomitant per establir l'ACOD més adequat per a un determinat pacient. Un seguiment per valorar el compliment, les possibles interaccions medicamentoses, la funció renal i les possibles complicacions derivades del tractament és essencial en aquests pacients.

El problema clínic

La fibril·lació auricular és un greu problema de salut pública, atès que és l'arítmia més freqüent i s'associa a una alta morbiditat i mortalitat. En un recent estudi poblacional a l'estat espanyol que inclou a 8.343 pacients es va trobar una prevalença del 4% en pacients majors de 40 anys, aconseguint un 9% i 18% en aquells majors de 70 i 80 anys, respectivament¹. La FA d'origen no valvular (FANV) és la més prevalent i està definida per l'absència d'estenosi mitral, reparació de la vàlvula mitral o vàlvula cardíaca artificial². La morbiditat i mortalitat de la FANV està relacionada amb les complicacions hemodinàmiques i tromboembòliques centrals i perifèriques. Així, la FANV és la causa més freqüent d'ictus isquèmic i el risc de patir-lo s'incrementa per 5 vegades en comparació amb la població normal. L'ictus* per FA està associat amb una major gravetat, recurrència i incapacitat, a més d'un ingrés més prolongat i una mortalitat elevada quan es compara amb altres etiologies³.

Estat protrombòtic en la FANV i escales clíniques de risc trombòtic i hemorràgic

L'estat protrombòtic en la FANV ve determinat per alteracions en el flux amb el subsegüent estasi sanguini en l'aurícula i activació de la coagulació i les plaquetes i disfunció endotelial⁴. D'altra banda, aquests pacients freqüentment tenen altres factors clínics de risc tromboembòlic, com ara la insuficiència cardíaca,

*El terme ictus es refereix a l'ictus secundari a tromboembolisme d'origen cardíac, per causa d'una fibril·lació auricular no valvular.

hipertensió, diabetis mellitus, ictus previ o edat avançada⁵. Pel que s'ha dit, són necessàries estratègies adequades de diagnòstic precoç, escales clíniques de risc tromboembòlic i hemorràgic i una teràpia anticoagulant eficaç i segura a llarg termini. El risc d'ictus i complicacions tromboembòliques en la FANV depèn de diversos factors de risc que han estat incorporats en escales clíniques de predicció. A una major puntuació, el risc d'ictus i tromboembolisme s'incrementa. L'escala CHADS₂ (insuficiència cardíaca congestiva, hipertensió, edat > 75 anys, diabetis mellitus: 1 punt per a cada un, i ictus: 2 punts) era la més utilitzada, però actualment es preconitza l'ús de la CHA₂DS₂-Vasc (vegeu la taula 1), atès que discrimina de manera menor els grups de risc trombòtic.

Es recomana iniciar anticoagulació oral en aquells pacients amb una puntuació superior o igual a 2 en l'escala CHA₂DS₂-Vasc (2,2% de risc anual d'ictus), segons les guies clíniques disponibles. Tot i que l'escala HAS-BLED valora el risc hemorràgic (vegeu la taula 1) no és un criteri exclouent de la indicació d'anticoagulació pròpiament dita^{3,5}.

Diferències entre els anticoagulants orals disponibles

La teràpia anticoagulant oral a llarg termini és el tractament fonamental en la FANV per prevenir les complicacions tromboembòliques. Els anticoagulants

orals clàssics inclouen els antagonistes de la vitamina K (AVK), com la warfarina i l'acenocumarol, aquest últim és el més habitualment prescrit en el nostre medi. Estudis clàssics han demostrat que el tractament amb AVK en aquests pacients prevé de forma eficaç l'ictus i l'embolisme sistèmic⁶. No obstant això, les principals limitacions que presenten aquests fàrmacs són la gran variabilitat interindividual i intraindividual en la resposta, l'estret marge terapèutic, la necessitat d'un ajust de la dosi mitjançant controls periòdics de l'INR i les múltiples interaccions amb la dieta, medicaments i comorbiditat^{7,8}. El temps en marge terapèutic (INR entre 2 i 3) s'associa amb la millor eficàcia i seguretat (menor incidència d'ictus i hemorràgia) de la teràpia anticoagulant amb els AVK⁹.

Malgrat les seves inherents limitacions, durant més de 50 anys, els AVK han estat els únics anticoagulants orals disponibles en la pràctica clínica diària^{7,9,10}. L'arribada dels anomenats nous anticoagulants orals ha suposat un canvi en la pràctica del tractament anticoagulant amb certs avantatges per a determinats pacients^{9,11}. Els termes per a designar-los són variats, tot i que els recomanats són anticoagulants orals directes (ACOD) o anticoagulants orals no antagonistes de la vitamina K depenent de les diferents societats científiques^{12,13}. A diferència dels AVK, la seva diana terapèutica està dirigida contra el factor II activat (IIa o trombina) o el factor X activat (Xa), que inhibeix d'aquesta manera la cascada de la coagulació. Ateses les seves propietats farmacocinètiques i farmacodinàmiques, aquests anticoagulants tenen

Taula 1. Escala de risc trombòtic CHA₂DS₂-Vasc i de risc hemorràgic HAS-BLED en fibril·lació auricular no valvular

Escala	Puntuació
Risc trombòtic	
CHA₂DS₂-Vasc	
Insuficiència cardíaca congestiva	1
Hipertensió	1
Edat > 75 anys	2
Diabetis	1
Ictus, AIT o embolisme perifèric previ (<i>stroke</i>)	2
Malaltia Vasculat (arteriopatia perifèrica, cardiopatia isquèmica, placa aòrtica)	1
Edat entre 65 i 74 anys	1
Sexe femení	1
Risc hemorràgic	
HAS-BLED	
Hipertensió	1
Alteració de funció renal o hepàtica	1 o 2
Ictus, AIT o embolisme perifèric previ (<i>stroke</i>)	1
Antecedents de sagnat (<i>bleeding</i>)	1
INR làbil	1
Edat > 65 anys	1
Alcohol o fàrmacs que interfereixen en l'hemostàsia (<i>drugs</i>)	1 o 2

AIT: accident isquèmic transitori. Adaptat de Lip i Lane³.

un efecte previsible i no necessiten control de laboratori per ajustar la dosi^{8, 11}. A més, els ACOD en comparació amb els AVK, tenen un efecte ràpid, una semivida curta i escasses interaccions farmacològiques (vegeu la taula 2). Tot i això, s'ha de realitzar un seguiment clínic i farmacoterapèutic periòdic a causa de la seva semivida més curta, l'oblit d'una dosi, podria ocasionar una menor eficàcia per una disminució de la concentració del fàrmac.

A la taula 3 es resumeixen les propietats farmacològiques dels ACOD^{8, 11, 14, 15}. Al nostre país, actualment estan autoritzats per al seu ús, un inhibidor directe de la trombina, dabigatran, i tres inhibidors directes del factor Xa, rivaroxaban, apixaban i edoxaban. En l'actualitat, edoxaban està pendent de comercialització. Únicament dabigatran és un profàrmac i té baixa biodisponibilitat. Tots ells arriben al C_{max} en aproximadament 2 hores i tenen una semivida d'aproximadament 12 hores. L'eliminació renal varia àmpliament, és major per dabigatran i segueix un ordre decreixent

per edoxaban, rivaroxaban i apixaban. Encara que hi ha poques interaccions medicamentoses amb els ACOD, els fàrmacs inhibidors o inductors de la CYP 3A4 i de la glicoproteïna P influeixen en el metabolisme de rivaroxaban i apixaban, mentre que els inhibidors de la glicoproteïna P afecten el metabolisme de dabigatran i edoxaban.

Evidència científica derivada dels assaigs clínics i en la pràctica clínica habitual

El tractament amb AVK redueix en un 65% (IC 95%: 49-74%) el risc d'ictus i tromboembolisme sistèmic en pacients amb FANV⁶. És per això que en els assaigs clínics fase III, l'eficàcia i seguretat dels ACOD va ser comparada amb la warfarina en més de 71.000 pacients amb FANV¹⁶⁻¹⁹. L'objectiu primordial de tots els assajos era demostrar la no-inferioritat dels ACOD en comparació amb warfarina. D'aquesta manera, tots

Taula 2. Comparació de les característiques dels antagonistes de la vitamina K i els anticoagulants orals directes

Característica	Antagonistes de la vitamina K	Anticoagulants orals directes
Diana	Epòxid reductasa de la vitamina K	Factor IIa o factor Xa
Inici de l'efecte	Lent	Ràpid*
Dosi	Molt variable	Fixa*
Interacció amb dieta	Sí	No
Interacció amb fàrmacs	Freqüent	Infreqüent*
Monitoratge	Sí	No
Semivida	Perllongada	Curta*
Cost	Baix	Alt
Antídot	Sí Vitamina K Plasma fresc Complex protrombínic	Sí Idarucizumab

*Vegeu els valors a la taula 3. Elaborada pels autors a partir de les cites^{7, 8, 11}.

Taula 3. Comparació de les característiques farmacològiques dels anticoagulants orals directes aprovats per l'Agència Europea del Medicament

Característica	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Nom comercial	Pradaxa [®]	Xarelto [®]	Eliquis [®]	Lixiana [®]
Diana	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Profàrmac	Sí	No	No	No
Dosi	150 o 110 mg/12 h	20 o 15 mg/24 h	5 o 2,5 mg/12 h	60 o 30 mg/24 h
Biodisponibilitat	7%	> 80%	50%	62%
C _{max} mitjana	1-2 hores	2-4 hores	3-4 hores	1-2 hores
Semivida	12-14 hores	9-12 hores	10-14 hores	10-14 hores
Eliminació renal	80%	66%	25%	40%
Metabolisme per CYP3A4	No	Sí	Sí	No
Metabolisme per glicoproteïna P	Sí	Sí	Sí	Sí

Adaptat de les cites^{8, 11, 14 i 15}.

els fàrmacs estudiats han demostrat la seva no-inferioritat respecte a warfarina. Alguns d'ells fins i tot ha demostrat superioritat, això és que redueixen el risc trombòtic o hemorràgic en comparació amb la warfarina. Únicament dabigatran 150 mg o apixaban són capaços de reduir el risc d'ictus o embolisme, mentre que dabigatran 110 mg, apixaban o edoxaban redueixen el risc hemorràgic major^{16, 19}. Cal destacar que tots aquests fàrmacs redueixen de forma significativa el risc d'ictus hemorràgic. No obstant això, les complicacions hemorràgiques derivades del tractament segueixen existint i els pacients tractats amb dabigatran 150 mg, rivaroxaban o edoxaban 60 mg pateixen més hemorràgies digestives que aquells tractats amb warfarina^{16, 19}. Atès que els assajos principals són heterogenis pel seu disseny, poblacions estudiades, temps en marge terapèutic (que oscil·la entre el 55% al 68%) i altres variables, diversos autors han realitzat metanàlisi d'aquests estudis per valorar-ne l'eficàcia i seguretat global. Un dels més recents²¹ ha demostrat que en comparació amb warfarina, els ACOD redueixen de forma significativa el risc d'ictus o embòlia sistèmica (risc relatiu [RR] 0,81; IC 95%: 0,73-0,91), hemorràgia intracranial (RR 0,48; IC 95%: 0,39-0,59) i mortalitat (RR 0,90; IC 95%: 0,85-0,95), però augmenten el risc d'hemorràgia digestiva (RR 1,25; IC 95%: 1,01-1,55).

Encara que amb una validesa científica menor que els resultats dels assajos principals, la seva subanàlisi ens aporta dades rellevants del paper dels ACOD en determinats subgrups de pacients. Com a regla general, els resultats obtinguts després d'una subanàlisi posterior demostren que són consistents amb els resultats principals i no són dependents de variables com l'ictus previ, la malaltia coronària, l'edat, l'escala CHADS₂, el control d'INR o la insuficiència renal^{16-19, 20}.

Considerant que els assajos clínics dels ACOD són molt restrictius en els criteris d'inclusió i exclusió, hi ha la possibilitat que els seus resultats de seguretat i eficàcia no es reflecteixin en la pràctica clínica diària. En aquest sentit, en un estudi americà en la pràctica clínica amb 134.414 pacients, en comparació amb warfarina, el tractament amb dabigatran 150 mg s'associava amb un menor risc d'ictus isquèmic, hemorràgia intracranial i mort, tot i que amb un major risc d'hemorràgia digestiva, troballes similars a les trobades en l'assaig RE-LY²². De la mateixa manera, altres estudis han demostrat que rivaroxaban té una eficàcia i seguretat similar al seu corresponent assaig^{23, 24}. El risc d'hemorràgia gastrointestinal va ser similar en els pacients anticoagulats amb warfarina en comparació amb dabigatran o rivaroxaban, però aquest risc era més gran en aquells pacients que rebien ACOD amb una edat > 75 anys en un estudi en la pràctica clínica²⁵. Altres estudis estan pendents de resultats per a la resta dels ACOD.

Guies clíniques i elecció del tipus d'anticoagulant oral

Els ACOD ofereixen una similar o major eficàcia, seguretat i conveniència per a la tromboprofilaxi de l'ictus en comparació amb els AVK, però tenen un major risc hemorràgic gastrointestinal (21) i el seu preu és superior. Tot i que no tots els estudis ho han confirmat, el tractament amb ACOD en comparació amb warfarina o acenocumarol és cost-efectiu en el nostre medi i altres països (26-28). Com es descriu a la taula 4, determinades guies clíniques internacionals recomanen utilitzar els ACOD de primera elecció sobre els AVK (ACCP, ESC i CCS), de primera elecció compartida amb els AVK (NICE) i, finalment, de segona

Taula 4. Guies clíniques i recomanacions de la teràpia anticoagulant en la fibril·lació auricular no valvular^{5, 29-33}

Societat/organisme/institució	Recomanacions
ACCP, 2012 ²⁹	Preferència de dabigatran 150 mg sobre AVK
ESC, 2012 ⁵	Preferència d'ACOD (dabigatran, rivaroxaban o apixaban) sobre AVK
Ministeri de Sanitat, 2013 ³⁰	Considerar ACOD quan: hipersensibilitat coneguda o amb contraindicació específica a l'ús d'AVK; antecedents d'hemorràgia intracranial; ictus isquèmic que presenti criteris clínics i de neuroimatge d'alt risc d'hemorràgia intracranial; episodis tromboembòlics arterials greus malgrat un bon control d'INR; control d'INR inadequat quan el percentatge de temps en marge terapèutic sigui inferior al 65% malgrat un bon compliment; impossibilitat d'accés al control d'INR
CCS, 2014 ³¹	Preferència d'ACOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban o edoxaban) sobre AVK
AHA/ACC/HRS, 2014 ³²	Preferència de warfarina sobre ACOD (dabigatran, rivaroxaban o apixaban) Si l'INR és fora del marge terapèutic cal considerar ACOD
NICE, 2014 ³³	Considerar l'ACOD (apixaban, dabigatran o rivaroxaban) o AVK: discutir riscos-beneficis Considerar altres alternatives quan hi ha mal control anticoagulant (durant 6 mesos): dos INR > 5 o un INR > 8; 2 INR < 1,5; temps en marge terapèutic < 65%

ACCP: American College of Chest Physicians; ESC: European Society of Cardiology; CCS: Canadian Cardiovascular Society; AHA/ACC/HRS: American Heart Association, American College of Cardiology i Heart Rhythm Society; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; AVK: antagonistes de la vitamina K; ACOD: anticoagulants orals directes.

elecció després del tractament amb AVK (AHA)^{5, 29, 33}. En el nostre medi, l'ús dels ACOD només està recomanat de primera elecció quan hi hagi antecedent d'hemorràgia intracerebral o alt risc de patir-la o la impossibilitat del control d'INR³⁰. Per aquest motiu, és habitual iniciar AVK com a primera opció de tractament en aquests pacients. Després de 6 mesos de tractament amb AVK, cal valorar el temps en rang terapèutic d'INR, que hauria de ser igual o superior a 65%, per considerar-lo com a adequat. Únicament si el pacient té un rang terapèutic inferior al 65% seria tributari d'ACOD com a segona elecció de tractament anticoagulant³⁰. No obstant això, alguns autors han criticat aquesta estratègia a causa de la seva escassa evidència científica i l'alt risc tromboembòlic associat a aquest període inicial d'anticoagulació³⁴. En un intent d'identificar aquells pacients de nou diagnòstic de FANV i sense tractament anticoagulant actual que tindrien una major probabilitat d'obtenir un temps en marge terapèutic adequat, s'ha creat l'escala clínica SAME-TT₂R₂³⁵. Aquesta escala necessita d'estudis de validació més amplis en la pràctica clínica habitual i no està inclosa encara en les guies clíniques, encara que està recomanada per l'European Society of Cardiology^{3, 36}. La Societat Espanyola de Cardiologia ha proposat modificar les indicacions per al tractament amb ACOD, incloent-hi les següents: un alt risc hemorràgic (HAS-BLED > 3) o trombòtic (CHA₂DS₂-Vasc > 3), la realització d'una cardioversió, reduir a 3 mesos la valoració del marge terapèutic i la utilització de l'escala SAME-TT₂R₂³⁷.

Quan s'hagi d'iniciar el tractament amb un ACOD, caldrà valorar, en primer lloc, el filtrat glomerular, atès el diferent perfil d'eliminació renal per a cada un d'aquests anticoagulants. Dabigatran està contraindicat si hi ha un filtrat inferior a 30 mL/min, mentre que per a la resta, quan el filtrat és inferior a 15 mL/min (vegeu la taula 6). També l'antecedent d'hepatopatia moderada o greu i la presa de certs fàrmacs contraindiquen el seu ús. Cal reduir la dosi habitual en determinades situacions clíniques que figuren a la taula 5. La preferència d'una dosi o dues dosis al dia pot ser important en l'elecció per a un determinat pacient. No existeixen estudis comparatius directes entre els diferents ACOD, encara que s'han realitzat estudis indirectes que tenen importants limitacions metodològiques^{3, 38}. S'accepta que dabigatran 150 mg té una major eficàcia, un menor risc hemorràgic intracranial, però major sagnat digestiu, mentre que apixaban té un perfil d'eficàcia i seguretat més adequat¹⁶. Si tenim un pacient amb alt risc hemorràgic en general, les opcions més adequades serien dabigatran 110 mg, apixaban o edoxaban per tenir un menor risc hemorràgic^{16, 19}. En aquells pacients amb símptomes digestius o antecedents de patologia gàstrica, dabigatran no seria una opció adequada, atès que causa dispèpsia en el 10% dels casos¹⁶ i podria utilitzar-se rivaroxaban, apixaban o edoxaban. Hi ha aplicacions informàtiques que poden ser particularment útils en la presa de decisions en la pràctica diària, com ara l'AppCO de la Societat Espanyola de Cardiologia o l'Anticoag Evaluator de l'American College of Cardiology.

Taula 5. Guia de prescripció dels anticoagulants orals dirigits aprovats per l'Agència Europea del Medicament

Característica	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Dosi habitual	150 mg/12 h	20 mg/24 h	5 mg/12 h	60 mg/24 h
Dosi reduïda	110 mg/12 h: - Edat ≥ 80 anys - Insuficiència renal moderada (Acr: 30-49 mL/min) - Edat entre 75-79 anys amb risc hemorràgic alt (pes < 50 kg, ús d'AAS, clopidogrel o AINE) - Tractament amb verapamil	15 mg/24 h: - Insuficiència renal moderada (Acr: 30-49 mL/min) o greu (Acr: 15-29 mL/min) - Edat ≥ 75 anys o pes < 50 kg o ús d'AAS, clopidogrel o AINE	2,5 mg/12 h: - Dos dels factors següents: - Edat ≥ 80 anys - Pes < 50 kg - Creatinina ≥ 1,5 mg/dL - Insuficiència renal greu (Acr: 15-29 mL/min)	30 mg/24 h: - Insuficiència renal moderada (Acr: 30-49 mL/min) o greu (Acr: 15-29 mL/min) - Pes < 60 kg - Ús de ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazole
Contraindicacions				
- Insuficiència renal	Si Acr < 30 mL/min	Si Acr < 15mL/min	Si Acr < 15mL/min	Si Acr < 15mL/min
- Fàrmacs	Ketoconazole, itraconazole, ciclosporina, tacrolimús, ritonavir, dronedarona, rifampicina, carbamazepina, herba de Sant Joan	Ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ritonavir, dronedarona	Ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ritonavir, dronedarona	Rifampicina
- Insuficiència hepàtica	Child B o C	Child B o C	Child C	Child C

Acr: aclariment de creatinina. Adaptat de les cites ^{8, 11, 14 i 15}.

Recomanacions pràctiques de maneig clínic

El tractament amb anticoagulants orals requereix d'un ensinistrament del pacient en el maneig de l'anticoagulació tant a curt com a llarg termini. D'aquesta manera, cal un ensinistrament sobre el motiu de l'anticoagulació, durada, signes d'alarma d'hemorràgia o isquèmia i la necessitat de control clínic periòdic. El seguiment a llarg termini implica una formació del pacient de forma continuada, una valoració de les possibles interaccions medicamentoses, la funció renal o hepàtica i una vigilància de l'adherència^{7, 8, 11, 39}. En determinades situacions haurem de realitzar el pas d'un fàrmac a un altre o la seva interrupció per cirurgia. Per regla general, si hem de prescriure un ACOD a un pacient anticoagulat amb AVK, començarem el tractament quan tinguem un INR inferior o igual a 2. Al contrari, si hem de suspendre l'ACOD, començarem amb acenocumarol o warfarina i heparina de baix pes molecular fins a arribar a un INR en marge terapèutic^{11, 39}. Les interrupcions del tractament per realitzar procediments quirúrgics són freqüents en aquests pacients. Caldrà valorar la funció renal del pacient i, per tant, la semivida del fàrmac, i el risc de sagnat del procediment. Així, tal com figura a la taula 6, haurem de suspendre el tractament diversos dies per un procediment de baix risc de sagnat, que corresponen a 2 o 3 semivides del fàrmac, mentre que per un alt risc en seran necessàries 4 o 5 semivides^{39, 40}. En principi no cal sobreposar l'heparina de baix pes molecular durant aquests procediments. El maneig postoperatori depèn del tipus de procediment o cirurgia, complicacions, funció renal i risc trombòtic^{11, 39, 40}.

Conclusions

La FANV és un greu problema de salut pública a causa de la seva freqüència, alt risc cardioembòlic i la seva elevada associació amb morbiditat i mortalitat. El pilar fonamental del tractament resideix en una eficaç profilaxi antitrombòtica de l'ictus i del tromboembolisme perifèric. Les escales clíniques ens ajuden a valorar el risc trombòtic i hemorràgic. Malgrat les seves inherents limitacions, durant més de 50 anys, els AVK han estat els únics anticoagulants orals eficaços en la pràctica clínica diària. Els ACOD tenen una diana terapèutica definida, un efecte previsible i no necessiten control de laboratori per ajustar la dosi. No obstant això, atesa la seva semivida curta, la manca d'adherència podria causar una disminució en l'eficàcia del fàrmac. En el nostre entorn i en determinades guies internacionals s'han d'utilitzar després de valorar una resposta inadequada a AVK (temps en marge terapèutic < 65%) durant almenys 6 mesos. Certes particularitats clíniques (risc trombòtic o hemorràgic relatiu, l'edat, pes, antecedents clínics o presa de determinats fàrmacs) i de funció renal o hepàtica ens orientaran a la dosi i l'ACOD més adequat quan aquest estigui indicat. Es recomana un seguiment clínic periòdic per valorar l'adherència, funció renal o hepàtica, efectes adversos i possibles interaccions medicamentoses per a aquests anticoagulants. Futurs resultats d'eficàcia i seguretat dels ACOD en la pràctica clínica ens aportaran dades interessants sobre el posicionament d'aquests fàrmacs en el tractament anticoagulant de la FANV al segle XXI.

Taula 6. Maneig preoperatori dels anticoagulants orals directes segons la funció renal i risc hemorràgic del procediment

Fàrmac i aclariment de creatinina	Baix risc de sagnat*	Alt risc de sagnat
<i>Dabigatran</i> > 50 mL/min	1-2 dies	3 dies
30-50 mL/min	3 dies	4-5 dies
<i>Rivaroxaban, apixaban o edoxaban</i> > 30 mL/min	1-2 dies	3 dies
< 30 mL/min	3 dies	4 dies

*Inclou la cirurgia cutània, procediments odontològics, endoscòpia, cirurgia ortopèdica menor i cateterisme, entre d'altres. Adaptat de les cites^{39 i 40}.

Bibliografía

- Doblas JJ, Muñoz J, Alonso Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67:259-69.
- Fauchier L, Philippart R, Clementy N, Bourguignon T, Angoulvant D, Ivanov F, et al. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis*. 2015 Jul 13; doi: 10.1016/j.acvd.2015.06.002.
- Lip GYH, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation. A Systematic review. *JAMA*. 2015;313:1950-1962.
- Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 2011;124:2264-74.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2012;14:1385-1413.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-867.
- Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003; 349:675-683.
- Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:1056-1065.
- Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1(2):84-91.
- Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixa J. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 1226-32.
- Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM. The new oral anticoagulants in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2013; 88:495-511.
- Husted S, de Caterina R, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Huber K, et al; ESC Working Group on Thrombosis Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel. *Thromb Haemost*. 2014 May 5;111(5):781-2.
- Barnes GD, Ageno W, Ansell J, Kaatz S; Subcommittee on the Control of Anticoagulation. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015 Jun;13(6):1154-6.
- Pujadas-Mestres L, Escolar G, Arellano-Rodrigo E, Galán AM. Apixaban in the prevention of stroke and systemic embolism in nonvalvular atrial fibrillation. *Drugs Today (Barc)*. 2013 Jul;49(7):425-36.
- Escolar G, Carne X, Arellano-Rodrigo E. Dosing of rivaroxaban by indication: getting the right dose for the patient. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015 Oct;11(10):1665-77.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10):883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-104.
- Martínez-Rubio A, Martínez-Torrecilla R. Evidencias actuales de los nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular: comparación de subestudios. *Rev Esp Cardiol*. 2015 Mar;68(3):185-9.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-962.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015 Jan 13;131(2):157-64.
- Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014 Aug 7;124(6):955-62.
- Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhl S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015 Sep 1. pii: ehv466.
- Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, Shah ND. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study *BMJ*. 2015 Apr 24;350:h1857. doi: 10.1136/bmj.h1857.
- Kansal AR, Zheng Y, Pokora T, Sorensen SV. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013 Jun;26(2):225-37.
- Gonzalez-Juanatey JR, Alvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol* 2012;65(10):901-10.
- Barón Esquivias G, Escolar Albaladejo G, Zamorano JL, Betegón Nicolás L, Canal Fontcuberta C, de Salas-Cansado M, et al. Análisis coste-efectividad de apixabán frente a acenocumarol en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2015 Aug;68(8):680-90.
- You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2)(suppl):e531S-e575S.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. 23 de diciembre de 2013. [Disponible a: www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf. Accés: 4 d'octubre de 2015]
- Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D, et al; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2014;30(10):1114-1130.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(21):e1-e76.
- National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. Published June 2014. [Disponible a: <http://guidance.nice.org.uk/CG180>. Accés: 4 d'octubre de 2015]
- Azoulay L, Dell'Aniello S, Simon TA, Renoux C, Suissa S. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1881-1887.
- Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMe-TT2R2 score. *Chest*. 2013;144(5):1555-1563.
- Abumuaileq RR, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lopez-Lopez A, Redondo-Dieguez A, Alvarez-Iglesias D, et al. Evaluation of SAMe-TT2R2 risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace*. 2015; 17: 711-717.
- Roldán I, Marín F, Tello-Montoliu A, Roldán V, Anguita M, Ruiz Nodar JM, et al. Propuesta de modificación de posicionamiento terapéutico para uso de NACO. Sociedad Española de Cardiología. 9 de julio de 2015. [Disponible a: <http://www.secardiologia.es/institucional/comunicados/comunicados-oficiales/6541-propuesta-de-modificacion-de-posicionamiento-terapeutico-para-uso-de-naco>. Accés: 4 d'octubre de 2015]
- Skjøth F, Larsen TB, Rasmussen LH. Indirect comparison studies-are they useful? insights from the novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2012;108 (3):405-406.
- Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ, Doherty JU, Birtcher KK, Cuker A, et al. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr 7;65(13):1340-60.
- Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012 Oct 11;120(15):2954-62.

A un clic...

Harmonització farmacoterapèutica

Informe i dictàmens del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut:

- a) **Canagliflozina/metformina.** Tractament de la diabetis mellitus de tipus 2: en pacients que no assoleixen un control suficient amb les dosis màximes tolerades de metformina en monoteràpia; en pacients que, tot i rebre la dosi màxima tolerada de metformina conjuntament amb altres hipoglucemians (inclosa la insulina), no assoleixen un control glucèmic adequat, i en pacients que estan en tractament amb la combinació de canagliflozina i metformina en comprimits separats.

Recomanacions, avaluacions i guies

- a) **Broncodilatadors en lactants amb bronquiolitis.** La bronquiolitis en lactants no s'hauria de tractar rutinàriament amb broncodilatadors beta 2 adrenèrgics. Recomanacions Essencial.
- b) **Antibiòtics en bronquiolitis en lactants.** La bronquiolitis en lactants no s'ha de tractar rutinàriament amb antibiòtics, excepte que hi hagi una infecció bacteriana concomitant o una forta sospita d'aquesta. Recomanacions Essencial.
- c) **Ús d'anticoagulants orals després d'una cirurgia bariàtrica. Ginseng i ginecomàstia. Ús de tannat de gelatina per al maneig de diarrees en població pediàtrica. Biblioteca de consultes.** CIM virtual del CedimCat.

Seguretat en l'ús de medicaments

- a) **Risc d'hipertensió arterial per mirabegró. Artràlgia greu en pacients tractats amb gliptines. Risc de miopia i glaucoma per zonisamida.** Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya.

Data de redacció: **Novembre 2015**

En el proper número: **Consideracions sobre el tractament farmacològic en la malaltia de Parkinson.**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Francesc Brosa Llinares

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejós, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica:

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

El Butlletí d'Informació
Terapèutica és
membre de la
INTERNATIONAL
SOCIETY OF DRUG
BULLETINS

