



Ús d'anticoagulants a l'alta hospitalària

Carles Tolosa Vilella

Servei de Medicina Interna

Anisi Morón Besoli

Servei de Farmàcia.

Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell

Resum

Els fàrmacs anticoagulants són útils per prevenir la formació i propagació del trombus dintre del territori vascular. En els darrers anys se n'ha confirmat l'eficàcia i seguretat, s'han establert noves indicacions per a l'ús d'anticoagulants i, en alguns casos, s'ha modificat la durada del tractament. Aquests motius han comportat que un nombre significatiu de pacients que han estat ingressats en un hospital requereixin continuar amb el tractament anticoagulant un cop són donats d'alta, en dosi plena o bé en dosi profilàctica. En aquest butlletí es revisen les indicacions actuals de l'ús d'anticoagulants a l'alta hospitalària i les precaucions que cal tenir en compte.

Paraules clau: trombopprofilaxi, anticoagulació, indicacions, contraindicacions, interaccions

Introducció

Els fàrmacs anticoagulants s'han mostrat útils en la prevenció i el tractament dels processos tromboembòlics venosos i arterials. En la pràctica clínica disposem de dos grups de medicaments per

a aquestes indicacions, les heparines i els cumarínics. Les heparines s'administren per via parenteral i s'utilitzen preferentment en la prevenció de la malaltia tromboembòlica venosa (MTEV), en el tractament de la fase aguda de qualsevol procés trombòtic, i en substitució dels cumarínics en pacients amb alt risc hemorràgic. També hi ha evidència per recomanar-ne l'ús durant un mínim de tres mesos en el tractament anticoagulant de llarga durada de l'MTEV de pacients amb càncer.¹ Els cumarínics s'administren per via oral i són els fàrmacs d'elecció per al tractament anticoagulant de durada llarga o indefinida de pacients amb MTEV, així com en la profilaxi i el tractament de l'embolisme d'origen cardiovascular.²

L'heparina no fraccionada és una mescla heterogènia de glicosaminoglicans de diferent pes molecular, que exerceix la seva acció anticoagulant principal potenciant l'efecte inhibitori de l'antitrombina sobre la trombina. Per la seva eficàcia, seguretat i possibilitat d'administració per via subcutània en dosi única diària, les heparines de baix pes molecular (HBPM) han desplaçat l'heparina no fraccionada en la majoria d'indicacions mèdiques. Les HBPM s'administren **en dosi fixa en indicació de trombopprofilaxi i ajustada al pes en indicació de tractament en dosi plena** (taula 1).¹ No es disposa d'estudis comparatius entre les diferents molècules que demostrin la superioritat d'una molècula sobre les altres.

Els cumarínics són fàrmacs antagonistes de la vitamina K, necessària per a la síntesi correcta de diversos factors de la coagulació. La warfarina és el principi actiu més utilitzat arreu del món però l'acenocumarol, de semivida

Taula 1. HBPM comercialitzades a Espanya per a la tromboprofilaxi d'alt risc i el tractament anticoagulant en dosi plena, incloent-hi fondaparinux

Fàrmac	Profilaxi d'alt risc	Anticoagulació en dosi plena
Bemiparina (Hibor [®])	3.500 UI/d	< 50 kg: 5.000 UI/d; 50-70 kg: 7.500 UI/d 71-100 kg: 10.000 UI/d; >100 kg: 115 UI/d
Dalteparina (Fragmin [®])	5.000 UI/d	100 UI/kg/12 h o 200 UI/kg/d*
Enoxaparina (Clexane [®] , Decipar [®])	4.000 UI/d	1 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg/d
Nadroparina (Fraxiparina [®])	< 70 kg: 3.800 UI/d ≥ 70 kg: 5.700 UI/d	85,5 UI/kg/12 h o 171 UI/kg/d
Tinzaparina (Innohep [®])	75 UI/kg/d	175 UI/kg/d
Fondaparinux (Arixtra [®])	2,5 mg/d	50-100 kg: 7,5 mg/d < 50 kg: 5 mg/d; > 100 kg: 10 mg/d

HBPM: heparina de baix pes molecular per via subcutània.
* si cal administrar > 18.000 UI/d, s'ha de repartir en 2 dosis.

més curta, és el més prescrit en el nostre medi. Aquests dos principis actius tenen un marge terapèutic estret i una variabilitat individual significativa en la resposta al fàrmac. Per tant, es requereix un monitoratge freqüent, que es du a terme mesurant l'allargament del temps de protrombina estandarditzat segons un índex normalitzat internacional, l'INR. En la gran majoria d'indicacions de tractament anticoagulant oral el marge terapèutic òptim de l'INR és de 2 a 3.²

Les limitacions dels fàrmacs anticoagulants actuals ha portat a buscar alternatives. El fondaparinux és un fàrmac que inhibeix selectivament el factor X activat i ja és una realitat en la tromboprofilaxi de pacients sotmesos a cirurgia ortopèdica.^{3,4} S'administra per via subcutània, té una biodisponibilitat excel·lent i una semivida llarga que permet l'administració en dosi única diària. El ximelagatran, un inhibidor directe de la trombina, que s'administra per via oral en dues dosis, és una altra alternativa, ja que se n'ha demostrat l'eficàcia en tromboprofilaxi i tractament en dosi plena, i no requereix monitoratge. No obstant això, encara se n'està avaluant la seguretat en tractaments de llarga durada. Hi ha altres principis actius que encara es troben en fase de desenvolupament.⁴ En les darreres dècades s'ha identificat un nombre important de situacions de risc tromboembòlic, i l'ús d'anticoagulants n'ha reduït significativament la morbimortalitat associada. També s'ha fet evident que un nombre significatiu de pacients ingressats a l'hospital tenen factors de risc trombòtic que persisteixen un cop són donats d'alta i, per tant, es poden beneficiar de continuar el tractament amb fàrmacs anticoagulants, bé en dosi plena o en dosi profilàctica.^{3,5-7}

Ús d'anticoagulants en dosi plena a l'alta hospitalària.

Tractament de la malaltia tromboembòlica venosa (MTEV)

La trombosi venosa profunda i la seva manifestació

a distància, el tromboembolisme pulmonar, són diferents manifestacions clíniques d'una mateixa malaltia, l'MTEV. Un cop diagnosticada per tècniques fiables requereix tractament amb anticoagulants, llevat que existeixi una contraindicació. La durada del tractament és variable i pot ser per un període curt de temps –de tres a sis mesos– en cas d'un primer episodi trombòtic amb relació a un factor de risc transitori, intermedi –de sis a dotze mesos– en cas d'un primer episodi trombòtic idiopàtic, o bé indefinit en aquells casos de trombosi relacionada amb un càncer no curable, recidiva tromboembòlica, detecció d'hipertensió arterial pulmonar crònica i també en aquells casos idiopàtics en què es demostra una trombofilia d'alt risc o una combinació de trombofilies.⁸

Profilaxi i tractament de l'embolisme d'origen cardiovascular

Hi ha diferents malalties cardíques que s'acompanyen d'un increment del risc cardioembòlic. L'ús d'anticoagulants en dosi plena amb continuïtat a l'alta hospitalària està indicat en aquelles situacions amb risc cardioembòlic alt o moderat que persisteix en el temps⁵⁻⁷ i que es descriuen a continuació:

Fibril·lació auricular paroxismal, permanent o persistent: la indicació de tractament anticoagulant en pacients amb fibril·lació auricular depèn de l'edat i dels factors de risc cardioembòlic associats a la taquiarrítmia. Així, els pacients de més de 74 anys, o bé de qualsevol edat amb almenys un factor de risc embòlic clínic o ecocardiogràfic (antecedent de cardioembolisme, diabetis *mellitus*, hipertensió arterial, estenosi mitral, cardiopatia isquèmica, tirotoxicosi, trombus intraauricular, aurícula esquerra més gran de 55 mm, i insuficiència cardíaca o disfunció sistòlica greu de ventricle esquerre), tenen la indicació formal d'anticoagulació. Els pacients d'entre 65 i 74 anys, sense factors de risc, poden ser tractats indistintament amb àcid acetilsalicílic o amb anticoagulants orals. Només els pacients de menys de 65 anys, sense cap

factor de risc, poden rebre àcid acetilsalicílic o cap tractament. Un cop es decideix la conveniència de l'ús d'anticoagulants a la fibril·lació auricular, aquest tindrà una durada indefinida a menys que desaparegui el factor que ha induït el tractament. El *flutter* (aleteig) auricular es tracta de manera semblant a la fibril·lació auricular encara que hi ha un nivell d'evidència més baix.^{5,9}

Fibril·lació auricular i cardioversió electiva: quan es detecta una fibril·lació auricular de més de 48 hores de durada o de temps indeterminat i que no hagi estat anticoagulada prèviament, caldrà iniciar tractament anticoagulant durant almenys tres setmanes abans de la cardioversió i continuar-la durant un mínim de quatre setmanes més. En el cas que es practiqui una ecocardiografia transesofàgica que assegurï l'absència de trombus a l'aurícula esquerra, es pot obviar el període previ d'anticoagulació però no el posterior.

En el cas d'una fibril·lació auricular de menys de 48 hores de durada s'aconsella iniciar l'anticoagulació en el moment del diagnòstic, si bé es podrà suspendre un cop feta la cardioversió elèctrica.^{5,9}

Valvulopatia mitral: es considera clarament beneficiós l'ús d'anticoagulants de durada indefinida

en malalts amb valvulopatia mitral reumàtica i antecedent de cardioembolisme o de fibril·lació auricular. En el cas de mantenir-se en ritme sinusal només es recomana l'ús d'anticoagulants si el diàmetre de l'aurícula esquerra és més gran de 55 mm, amb un nivell d'evidència baix. No hi ha tampoc gaire evidència en la recomanació d'anticoagular durant les tres setmanes prèvies i les quatre setmanes posteriors a una valvuloplastia mitral.¹⁰

Els pacients asimptomàtics amb prolapse de la vàlvula mitral no requereixen cap tractament específic. Malgrat això, es recomana l'ús d'anticoagulants quan s'ha documentat un embolisme sistèmic o bé quan es diagnostica una recidiva d'un accident cerebrovascular malgrat haver iniciat un tractament antiagregant en el primer episodi.¹⁰

Pròtesis valvulars cardíques: tot recanvi valvular cardíac de tipus mecànic requereix anticoagulació per temps indefinit. En canvi, la intensitat de l'anticoagulació dependrà del risc cardioembòlic associat: a) tipus de vàlvula, amb més risc per a les més antigues; b) localització, amb més risc en les de posició mitral, i c) presència d'altres factors de risc associats, com l'antecedent de cardioembolisme previ si s'està amb tractament correcte, fibril·lació auricular, etc.^{5,10}

Taula 2. Interacció de la dieta i fàrmacs de prescripció freqüent sobre l'acenocumarol i la warfarina segons el nivell d'evidència i la direcció de la interacció*

Nivell d'evidència	Potenciadors de l'efecte	Inhibidors de l'efecte
Alt	Alcohol en cas d'hepatopatia, amiodarona, anabolitzants, bicalutamida, 1 cimetidina, ciprofloxacina, ² claritromicina, clofibrat, cotrimoxazole, disulfiram, eritromicina, fenilbutazona, fenitoïna, fluconazol, isoniazida, itraconazol, megestrol, metanzol i derivats, metronidazol, miconazol, omeprazol, ² paracetamol, ^{**} piroxicam, propafenona, propranolol, quinina, sulfipirazona tamoxifèn, tetraciclins	Barbitúrics, carbamazepina, colestiramina, dicloxacil·lina, fenitoïna (efecte bifàsic), griseofulvina, rifampicina, sucralfat, dieta amb alt contingut de vitamina K (col de Brussel·les, coliflor, cigrons, llenties, espinacs, oli de soja)
Baix	Àcid acetilsalicílic i salicilats, bezafibrat, cefonicid, ¹ heparina, ifosfamida, gemfibrozil, indometacina, ketoprofèn, levofloxacina, lovastatina, norfloxacina, sulfamides	Azatioprina, ciclosporina, trazodona

Sense interferència amb la warfarina i l'acenocumarol

Antiinfecciosos: amoxicil·lina, famciclovir, fosfomicina, ketoconazol, midecamicina, vancomicina.

AINE: diclofenac, ibuprofèn, ketorolac, nabumetona, naproxèn, tenoxicam, tolmetina.

Aparell digestiu: famotidina, hidròxid de magnesi, laxants, metoclopramida, pantoprazol, ranitidina, sals d'alumini.

Cardiovascular: antagonistes dels receptors de l'angiotensina 1, atenolol, atorvastatina, clorotiazida, clortalidona, digoxina, diltiazem, felodipina, furosemida, inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina, metoprolol, nitrats, pravastatina, torasemida.

Sistema nerviós: benzodiazepines, citalopram, clorpromazina, donepezil, fluoxetina, haloperidol, inhibidors de la monoaminoxidasa, maprotilina, meprobamat, oxcarbazepina, olanzapina, risperidona, rivastigmina, sertralina, tizanidina, venlafaxina.

Sistema endocrí/hormonal: bifosfonats, calcitonina, ciproterona, finasterida, flutamida, goserelina, metformina, repaglinida.

Miscel·lània: al·lopurinol, budesonida, formoterol, probenecid, tamsulosina, vacuna antigripal.

* segons la modificació de les referències 2, 17 i 18; ** Només amb dosi superior a 2 g/dia.

1: interacció només descrita amb l'acenocumarol; 2: manca d'interacció rellevant amb l'acenocumarol.

Taula 3. Contraindicacions absolutes i relatives per a l'ús d'anticoagulants en dosi plena

Contraindicacions absolutes	Contraindicacions relatives
Hipersensibilitat al fàrmac	Retinopatia hemorràgica, segons la gravetat
Diàtesi hemorràgica greu	Lesions orgàniques amb alt risc de sagnada.
Hemorràgia activa greu	Alteració mental, especialment si hi ha tendència al suïcidi
Hipertensió arterial greu no controlada	Pericarditis amb vessament
Hemorràgia intracranial recent	Endocarditis bacteriana
Aneurisma intracerebral	Cirurgia recent d'oftalmologia o de sistema nerviós central
Antecedent de trombopènia induïda per heparina+	Insuficiència hepàtica greu
Injectables intramusculars	Epilèpsia no controlada*
Infiltracions articulars	Malabsorció intestinal*
Aclariment de creatinina < 25-30 ml/minut+	Alcoholisme actiu*
	Coeficient intel·lectual baix*
	Gestació*
	Pronòstic vital dolent a molt curt termini*

+ només per a l'ús d'heparines de baix pes molecular; * només per a l'ús de cumarínics.

Les pròtesis valvulars biològiques requereixen l'ús d'anticoagulants únicament durant els 3 primers mesos posteriors a la cirurgia, atès que és un període de risc elevat de cardioembolisme. Un cop passat aquest període, es recomana canviar a un tractament antiagregant tret que s'identifiqui algun factor de risc que aconselli perllongar l'anticoagulació.^{5,10}

Miocardiopatia: els pacients amb cardiopatia isquèmica es beneficien d'un tractament antiagregant de durada indefinida. D'altra banda, es recomana afegir-hi tractament anticoagulant durant uns tres mesos en els pacients diagnosticats d'infart agut de miocardi quan afecta de forma extensa la cara anterior, cursa amb insuficiència cardíaca greu, s'identifica un trombus intra-ventricular o bé es produeix un cardioembolisme.^{5,11}

Els pacients amb insuficiència cardíaca crònica per una miocardiopatia dilatada tenen un risc de cardioembolisme més alt tot i que es mantinguin en ritme sinusal. Actualment, es considera que no hi ha dades suficients per recomanar l'ús d'anticoagulants en absència d'altres factors de risc cardioembolic,^{5,12} contràriament al que s'havia aconsellat en alguna guia clínica.^{6,7}

Ateromatosi aòrtica: alguns estudis retrospectius han avaluat pacients amb plaques d'ateroma a l'aorta ascendent i crossa aòrtica per ecocardiografia transesofàgica. S'ha detectat un increment significatiu d'embolismes perifèrics quan les plaques tenen un gruix de ≥ 4 mm o s'identifica un trombus mòbil. L'absència de calcificació de la placa sembla que augmenta aquest risc. Encara que el nivell d'evidència és baix, es recomana l'ús d'anticoagulants en dosi plena als pacients en els quals es detecten plaques d'ateroma d'aquestes característiques, sobretot si el motiu d'ingrés hospitalari ha estat un accident vascular cerebral criptogenètic.^{10,13}

Ús d'anticoagulants en dosi profilàctica a l'alta hospitalària

Fins fa pocs anys, la pràctica clínica habitual era prescriure la tromboprofilaxi únicament durant el període d'ingrés hospitalari. La tendència actual a reduir el temps d'hospitalització, tant en pacients amb patologia mèdica com quirúrgica, i l'evidència que la majoria de fenòmens tromboembòlics es diagnostiquen un cop el pacient és al seu domicili comporta la necessitat d'identificar grups de pacients que es puguin beneficiar de perllongar la durada de la tromboprofilaxi.³

Cirurgia major oncològica: els pacients amb càncer tenen un risc elevat d'MTEV. Aquest risc augmenta després de ser sotmesos a una cirurgia major fins i tot si és amb intenció curativa. Per tant, es recomana perllongar la tromboprofilaxi de dues a quatre setmanes a partir de l'alta hospitalària, sobretot si són més grans de 60 anys o tenen antecedents d'MTEV.^{3,14}

Cirurgia ortopèdica: la cirurgia electiva de col·locació de pròtesi de maluc i genoll i la cirurgia urgent de fractura de maluc tenen un risc d'MTEV molt alt. L'administració de tromboprofilaxi amb una durada mínima de deu dies després de la intervenció quirúrgica en redueix significativament aquest risc en tots els pacients. Encara més, hi ha evidència per recomanar que s'allargui fins a 28-35 dies en la cirurgia de fractura o implantació de pròtesi de maluc. El fondaparinux és una alternativa segura i eficaç de les heparines de baix pes molecular en la cirurgia ortopèdica.³

Malalts no quirúrgics: els resultats d'un estudi de referència, el estudi MEDENOX, que incloïa pacients de més de 40 anys ingressats majoritàriament per infecció aguda, insuficiència respiratòria o insuficiència cardíaca, va confirmar la necessitat

d'administrar tromboprolaxi en dosi superior a 3.400 UI d'HBPM de 6 a 14 dies en pacients amb patologia mèdica i factors de risc trombòtic.¹⁵ Aquest estudi també va deixar palès que alguns pacients amb factors de risc persistents, com pot ser una mobilitat física reduïda a l'alta hospitalària, es poden beneficiar d'una durada més llarga de la tromboprolaxi. Aquest objectiu és el que s'està investigant a l'estudi EXCLAIM,¹⁶ amb el mateix tipus de pacients mèdics. La propera publicació dels resultats d'aquest estudi ens podrà orientar sobre si és aconsellable perllongar la tromboprolaxi fins a quatre-sis setmanes en alguns pacients no quirúrgics, com es recomana en alguns pacients sotmesos a cirurgia.

Precaucions en l'ús d'anticoagulants

Les HBPM i els cumarínics són fàrmacs segurs i eficaços per a la seva administració extrahospitalària però s'han de tenir en compte unes recomanacions bàsiques:

Ús d'anticoagulants en dosi plena: l'hemorràgia és l'efecte advers més temut de qualsevol tractament anticoagulant. No obstant això, se'n pot minimitzar la incidència si estem atents a la possibilitat que aparegui al llarg del tractament alguna de les contraindicacions que es descriuen en la taula 3. Les HBPM no necessiten cap monitoratge en la majoria de situacions, tret dels pacients amb obesitat mòrbida tractats en dosi plena, en els quals pot ser aconsellable mesurar l'activitat antifactor X a les quatre hores de l'administració de l'anticoagulant. Aquest test també es pot indicar, en cas necessari, en pacients pediàtrics, malalts amb insuficiència renal moderada o durant l'embaràs.^{1,6-8} Els cumarínics, en canvi, necessiten un monitoratge freqüent de l'INR atès que el marge terapèutic és estret i existeix una variabilitat individual significativa en la resposta al fàrmac. Aquesta variabilitat depèn de factors genètics i ambientals, com la interacció amb la dieta o amb altres fàrmacs, com es mostra en la taula 2. En període d'estabilitat s'aconsella fer el monitoratge en intervals de fins a quatre setmanes. No obstant això, l'addició, supressió o canvi de posologia d'alguns fàrmacs, així com l'agudització d'algunes malalties poden induir una interacció farmacocinètica o farmacodinàmica amb els cumarínics i donar lloc a un augment o disminució de l'acció anticoagulant. En aquesta situació es recomana un control més freqüent de l'INR.^{2,17} Ús d'HBPM en dosi profilàctica: habitualment no requereix cap monitoratge un cop el pacient és al domicili.

Bibliografia

1. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl): 188S-203S.
2. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl):204S-233S.
3. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl):338S-400S.
4. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl): 265S-286S.
5. Heras M, Fernández A, Gómez JA, Iriarte JA, Lidón RM, Pérez F, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52:801-20.
6. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *Br J Haematol* 1998 May; 101(2):374-87.
7. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition-2005 update. *Br J Haematol* 2005; 132:277-85.
8. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl):401S-428S.
9. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl):429S-456S.
10. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl):457S-482S.
11. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM, Vorchheimer DA, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl): 513S-548S.
12. Sirajuddin RA, Miller AB, Geraci SA. Anticoagulation in patients with dilated cardiomyopathy and sinus rhythm: a critical literature review. *J Card Fail* 2002; 8:48-53.
13. Albers GW, Amarencu P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl):483S-512S.
14. Negus JJ, Gardner JJ, Tann O, Lewis S, Cohen AT. Thromboprophylaxis in major abdominal surgery for cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; en premsa.
15. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341:793-800.
16. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Turpi AGG, et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22:31-8.
17. Fontcuberta J, Tamargo J, Caballero R, Montserrat I, Santamaría A. Terapia anticoagulante oral (TAO). Manual de interacciones farmacológicas. Novartis, Barcelona 2003 <http://www.novartis.es/pdf/TAO.pdf>.
18. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME. Interacciones del acenocumarol con importancia clínica. *Bol Ter Andal* 2004; 20:1-4.

Data de redacció: **novembre 2006**

En el proper número: **Tractament de l'hepatitis B crònica**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Rafael Manzanera i López. **Subdirector:** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madridejos, M^a Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monrde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

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

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, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

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

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>



www.gencat.net/salut