CatSalut
Servei Català de la Salut
Regió Sanitària Barcelona

e-farma RSB núm. 18
desembre 2012

Editorial

Política farmacèutica

Què ens aporten els nous anticoagulants orals

Experiències dels proveïdors

Anàlisi de l'adequació de les prescripcions de dabigatran

Informació per als pacients

Notícies

Alertes de seguretat

Actualització farmacoterapèutica

Observatori de consum de medicaments

Editorial

Reptes actuals en l'anticoagulació oral

Els anticogulants orals antagonistes de la vitamina K (acenocumarol i warfarina) es van introduir a la pràctica clínica a mitjan segle XX per a la prevenció i tractament d'episodis tromboembòlics en diferents situacions (fibril·lació auricular, embolisme pulmonar, trombosi recurrent, etc.). Tot i que són medicaments d'estret marge terapèutic, el benefici clínic que aporten supera àmpliament el risc de sagnat associat o els inconvenients en el seu maneig.

Els nous anticoagulants orals comercialitzats (a Espanya i fins al moment: dabigatran, apixaban, rivaroxaban), amb diferents mecanismes d'acció, s'han desenvolupat per tal de simplificar el tractament i intentar salvar els contres que l'acenocumarol o la warfarina presenten: s'utilitzen a dosi fixa; no necessiten el monitoratge de l'INR; les interaccions són molt menors i, a priori, són més segurs que els anticogulants tradicionals. Paradoxalment, però, ni els contres de l'acenocumarol ni els pros dels nous anticogulants són absoluts. Cal tenir en compte, també, la incertesa en termes de seguretat[1-4] i l'elevat impacte pressupostari d'aquestes novetats, en un moment d'insuficiència pressupostària com el que estem vivint. Per altra banda, la informació provinent de registres internacionals presenta indicis que no s'està tractant tots els pacients amb fibril·lació auricular que ho requeririen pel fet de tenir un alt risc de tromboembolisme i, en canvi, s'està tractant en excés d'altres que presenten un baix risc[5-6]. Així doncs, quines opcions tenim? Millorar la qualitat del maneig anticoagulant actual o optar per les noves alternatives? Segurament, la resposta més assenyada seria "depèn del pacient, del compliment, de les condicions concomitants, etc.", per tant, cal individualitzar.

En el primer article del butlletí es fa un repàs de l'evidència disponible dels nous anticogulants en les indicacions autoritzades i el posicionament que s'ha fet a nivell de l'Agència Espanyola del Medicament i a nivell català; en el segon article es presenta l'experiència d'un proveïdor en l'avaluació i seguiment de la introducció d'un nou medicament anticoagulant oral. S'ha seleccionat un recull de bibliografia complementària que mostra diferents estratègies que s'han desenvolupat a Espanya, per tal d'optimitzar el tractament anticogulant existent (programes d'intervenció i educació sanitàries a l'atenció primària, autocontrol i autodosificació i telemedicina) i que mostren una millora dels resultats, a través de la coresponsabilització i el control de la malaltia i del tractament per part dels pacients. Finalment, incorporem una nova secció d'informació adreçada als pacients, que recull un resum del tema tractat i informació complementària per facilitar a aquests.

1.Agemed. Dabigatran etexilato (Pradaxa®): contraindicaciones en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Ref: MUH (FV), 17/2012. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_17-2012-dabigatran.pdf (20/12/2012).
2. ISMP Medication Safety Alert! Community/ambulatory care edition. Octobre 2012;11(10). Disponible a: http://www.ismp.org/newsletters/ambulatory/issues/community201210.pdf (20/12/2012).
3. ISMP. Quarter Watch. Anticoagulants the Leading reported Drug Risk in 2011. May 31, 2012. Disponible a: http://www.ismp.org/QuarterWatch/pdfs/2011Q4.pdf (20/12/2012).
4. EMA. Eliquis® Pending EC decisions. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/smops/Positive/human_smop_000419.jsp&mid=WC0b01ac058001d127 (20/12/2012).
5. GARFIELD Registry Shows trends in treatments may put AF patients at risk. Disponible a: http://www.dicardiology.com/article/garfield-registry-shows-trends-treatments-may-put-af-patients-risk (20/12/2012).
6. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP,Fitzmaurice DA, et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticogulant Registry in the FIELD (GARFIELD). Am Heart J. 2012;163(1):13-9.

Comitè editorial
Àssun Àlvarez, Teresa Arranz, Manel Borrell, David Clusa, Joan Carles Contel, Joan Costa, Cristina Ibáñez, Joaquim Oristrell, Marta Roig Izquierdo, Marta Roig Martínez i Corinne Zara

Comitè de redacció
Àngels Anton, Anna Coma, M. Antònia Gelabert, Cristina Ibáñez, Jordi Peláez, Rita Puig, M. Eugènia Rey, Mercè Rodríguez, Lourdes Tamarit i Corinne Zara

Coordinació editorial
Corinne Zara i Cristina Ibáñez

Secretaria tècnica
Hermi González

El butlletí e-farma RSB és membre de

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

e-farmaRSB

núm. 18

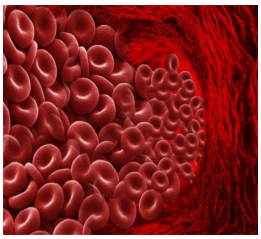
desembre 2012

Política farmacèutica

Què ens aporten els nous anticoagulants orals?

Recentment s'han comercialitzat nous fàrmacs anticoagulants orals (ACO) i s'estan ampliant les seves indicacions. A continuació es revisen les seves característiques i les recomanacions actuals d'ús en la prevenció d'accident vascular cerebral (AVC) i d'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular (FA).

La coagulació és un mecanisme complex que té dues funcions que s'han de mantenir en equilibri. Els mecanismes de l'hemostàsia o cascada de coagulació produeixen l'aparició d'un coàgul en cas d'una lesió i així s'evita una hemorràgia. Per altra banda, el procés de fibrinòlisi, mitjançant el qual s'aconsegueix que els coàguls es desfacin, evita una obstrucció del vas sanguini o tromboembolisme.



Els diferents anticoagulants actuen sobre punts diferents de la cascada de coagulació i així s'evita el risc de tromboembolisme associat a diferents situacions clíniques i/o patologies.

Els ACO comercialitzats actualment els podem classificar en:
- Antagonistes de la vitamina K: acenocumarol i warfarina.
- Inhibidors directes del factor Xa: dabigatran.
- Inhibidors directes de la trombina (IIa): rivaroxaban i apixaban.

Antagonistes de la vitamina K (AVK)

Són els anticoagulants orals clàssics. El seu maneig, tot i que és molt conegut pels professionals, és complex principalment per 2 aspectes:
- La necessitat de fer un seguiment estret dels nivells de coagulació (INR) i ajustar la dosi segons el resultat. Com més elevat és l'INR, més risc d'hemorràgia. El nivell òptim se situa, generalment, entre 2,0- 3,0[1]. Els controls són mensuals tot i que, actualment en pacients amb nivells estables, es comença a valorar que es podrien fer cada 3 mesos amb la mateixa seguretat segons un estudi amb nivell d'evidència 2b[2].
- L'alt nombre d'interaccions. Tanmateix, en el cas d'ús crònic d'altres fàrmacs, la dosi dels AVK s'ajusta a la seva presència, i es minimitza el problema.

Aquestes dificultats de maneig augmenten el risc hemorràgic. Afortunadament, però, es disposa d'antídot per revertir-ne l'efecte, amb l'administració de vitamina K1 o plasma fresc.

Els nous anticoagulants orals: dabigatran, rivaroxaban i apixaban

Aquests fàrmacs poden constituir un avanç per resoldre els problemes comentats. Tot i això, el temps ens mostra que, com tot medicament nou, cal ser prudent en la seva introducció en la pràctica clínica habitual ja que encara no es coneix el seu perfil complet de seguretat.

L'edat i la funció renal condicionen principalment la seguretat del dabigatran, es redueix l'eliminació i augmenta el risc d'hemorràgia. L'AEMPS va publicar el 2011 una nota en què recomanava la vigilància de la funció renal en els pacients tractats amb dabigatran[3]. En el cas del rivaroxaban i l'apixaban, l'excreció renal és menor i, en principi, poden presentar menys problemes de seguretat relacionats amb aquesta. Tot i així, la majoria d'estudis han exclòs els pacients amb aclariment de creatinina <30ml/min i s'aconsella l'ajust de dosis amb aclariments entre 30-50ml/min. A diferència del dabigatran, però, no necessiten ajust de dosi amb l'edat.

Cap dels tres fàrmacs necessita un monitoratge, tot i que l'avantatge que no calgui una prova analítica que indiqui el nivell de coagulació també pot suposar un inconvenient ja que no permet fer un seguiment de l'efectivitat i adherència al tractament.

Assegurar una bona adherència és molt important per assegurar l'efectivitat dels nous ACO ja que presenten un temps de vida mitja molt més curt que els AVK i, per tant, la durada de l'efecte és menor. Això permet, per altra banda, una finestra de suspensió prèvia a cirurgia molt menor.

Per últim, tot i el menor nombre d'interaccions, també en presenten algunes amb fàrmacs importants com els antiarítmics. El problema de seguretat principal, però, és que cap d'ells encara no té antídot.

Prevenció d'accident vascular cerebral (AVC) i d'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular (FA)

La indicació d'anticoagulació en el maneig de l'FA es basa en la classificació dels pacients segons el risc de tromboembolisme (índex CHADS2 = 2), però s'individualitza tenint en compte també el risc d'hemorràgia major (escala HAS-BLED < 3).

Els tres nous ACO tenen la indicació aprovada, però amb estudis de no inferioritat amb notables diferències metodològiques entre ells[4-6]. No hi ha encara estudis que els comparin directament entre si i les comparacions indirectes mostren diferències clínicament poc rellevants.

A l'estudi RELY[4], dabigatran 110 mg/12h es va associar a una taxa de reducció d'ictus i embòlia similar a la de warfarina (1,54% i 1,71% casos a l'any, respectivament). En canvi, dabigatran 150 mg/12h (1,11%) va ser superior amb significació estadística amb una taxa d'hemorràgia intracranial menor que amb warfarina. La taxa d'hemorràgia greu i hemorràgia digestiva va ser inferior amb la dosi de dabigatran 110 mg/12h però no amb la dosi de 150 mg/12h. Cal tenir en compte que, quan es va dur a terme una anàlisi dels resultats segons el control, es va observar que en pacients ben controlats (temps en rang terapèutic $\geq$ 65%) la major eficàcia de dabigatran 150 mg/12h ja no era estadísticament significativa[7]. Per altra banda, en el cas concret de reducció d'ictus hemorràgic, dabigatran va ser superior. Està obert el debat sobre si la disminució és clínicament rellevant o no, ja que és necessari tractar 477 pacients per evitar un ictus hemorràgic.

A l'estudi ROCKET-AF [5], rivaroxaban es va mostrar superior

en la prevenció d'ictus i embòlia respecte warfarina (1,7% i 2,2% casos a l'any, respectivament). La taxa d'hemorràgia greu i hemorràgia intracranial va ser inferior amb rivaroxaban però l'hemorràgia digestiva també va ser més freqüent amb rivaroxaban que amb warfarina. Una de les principals limitacions de l'estudi és el baix control de l'INR en el grup de warfarina i s'ha qüestionat si amb una anàlisi tenint en compte el control l'eficàcia significativa es mantindria. Per altra banda, també ha demostrat superioritat en la reducció de l'ictus hemorràgic però amb una estimació del NNT= 555, se'n qüestiona la rellevància clínica, igual que amb els resultats d'inferior hemorràgia major fatal (NNT= 401) i hemorràgia intracranial (NNT= 437)[8].

A l'estudi ARISTOTLE[6], apixaban es va mostrar superior a warfarina per prevenció d'ictus i embòlia fins i tot quan hi havia bons controls de l'INR amb AVK (1,27% i 1,60% casos a l'any, respectivament). A nivell de sagnat, es va associar a menys hemorràgia major i a igual hemorràgia gastrointestinal que amb el tractament amb warfarina. Igual que el dabigatran i el rivaroxaban es redueix el risc d'hemorràgia intracranial respecte warfarina[9].

És difícil comparar els resultats de taxa d'abandonaments ja que el període analitzat per cada fàrmac és diferent en els estudis disponibles. Els resultats de l'estimació d'abandonaments per any recollit en la guia de l'ESC són: dabigatran i rivaroxaban van presentar una major taxa d'abandonaments per any que warfarina. En el cas de dabigatran 110mg un 7,3%, en dabigatran 150mg un 7,8% i amb warfarina un 5,1%. En el cas de rivaroxaban, en un 12,5% respecte l'11,7% amb warfarina. Amb els estudis d'apixaban, la taxa d'abandonament per any és lleugerament menor respecte warfarina (14,1% respecte 15,3 %)[10].

A la taula 1 es recullen les recomanacions sobre l'ús dels nous ACO[11-12].

Impacte econòmic

Diferents estimacions[9,13] sobre el cost farmacològic dels nous ACO respecte l'acenocumarol mostren que, tot i tenint en compte el cost del monitoratge de l'INR en el cas de l'AVK, el cost del tractament en un any és menor que amb els nous ACO (figura 1). Es pot observar que el preu de comercialització de les presentacions de dabigatran i rivaroxaban és el mateix independentment de la dosi. No s'inclou a la taula l'apixaban ja que encara no està comercialitzada la presentació de 5mg per a la indicació de fibril·lació auricular.

Conclusions

Els nous ACO aporten alguns avantatges però poden esvair-se tenint en compte qüestions de seguretat i si no s'assegura un bon compliment terapèutic. Si bé actualment s'han establert uns subgrups de pacients que se'n poden beneficiar, quan es disposi de més estudis es podrà confirmar aquesta selecció de pacients.

Anna Coma
Farmacèutica
Regió Sanitària Barcelona

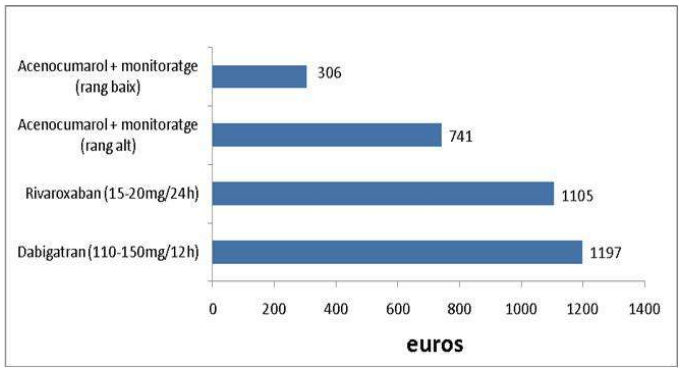
Taula 1. Recomanacions sobre la utilització dels nous ACO en pacients amb FA (adaptació[11,12])

1.Utilitzar els AVK en pacients amb un risc moderat o alt d'AVC.

2. Es pot valorar utilitzar els nous ACO en les següents situacions:

- Al·lèrgia als AVK o intolerabilitat als efectes adversos dels AVK.
- Antecedents d'AVC hemorràgic o risc elevat d'hemorràgia intracranial.
- Pacients amb episodis tromboembòlics arterials greus tot i un bon control de l'INR amb AVK.
- Pacients amb episodis hemorràgics greus tot i un bon control de l'INR amb AVK (excepte si l'hemorràgia és gastrointestinal).
- Mal control de l'INR tot i una bona evidència de compliment terapèutic.
- Seguiment de l'INR dificultós o poc pràctic per la situació del pacient.

Figura 1: Cost tractament any amb anticoagulants PVP+IVA (adaptació[13])



Bibliografia

1.Protocol per al control dels anticoagulants orals antagonistes de la vitamina K. Departament de Salut Generalitat de Catalunya. 2010. [consultat juliol 2012]. Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes_de_salut/Malalties_de_l_aparell_circulatori/pdf/prottao.pdf
2. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel.Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):7S-47S.
3. Nota informativa AEMPS. Dabigatrán (pradaxa®) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. [citat juliol 2012]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_21-2011.pdf
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Ol gren J, Parekh A, et al, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 883-91.

6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 981-92.
7. Wallentin,L, Yusuf,S, Ezekowitz,MD, Alings,M, Flather,M, Franzosi,MG, Pais,P, Dans,A, Eikelboom,J, Oldgren,J, Pogue,J, Reilly,PA, Yang,S, Connolly,SJ, on behalf of the RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 2010;376:975-83
8. Rivaroxaban en fibrilación auricular no valvular.Evalmed. Servicio Extremeño de Salud 2012. .[citat juliol 2012]. Disponible a:
http://dl.dropbox.com/u/69569298/20120308-OEM-Rivaroxab%C3%A1n%20en%20fibrilaci%C3%B3n%20auricular%20no%20valvular.pdf
9. Informe del grupo GÉNESIS de la SEFH. Anticoagulantes orales (apixaban, dabigatran, rivaroxaban). Prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular Autores: JF Sierra, I Martínez-López, F Puigventós. [citat desembre 2012]. Disponible a:
http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm
10. 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. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Camm AJ et al. Eur Heart J. 2012 Nov;33(21):2719-47. [citat gener 2013]. Disponible a:
http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Guidelines Documents/Guidelines_Focused_Update_Atrial_Fib_FT.pdf
11. Gómez D, Paladio N, Almazán C. Dabigatran etexilat en la profilaxi de l'accident vascular cerebral i de l'embolisme sistèmic en fibril·lació auricular no valvular. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.[citat juliol 2012]. Disponible a:
http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/dabigatran_avc_embolisme_aiaqs2011ca.pdf
12. Ministerio de Sanidad y Consumo.Informe de utilidad terapéutica UT/V1/26062012. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. [citat desembre 2012]. Disponible a:
http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm
13. Nuevos anticoagulantes en fibrilación auricular no valvular: Rivaroxaván, apixabán. Infac. 2012(20);5:26-32. Disponible en [citat desembre 2012]. Disponible a:
http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-kgnrl00/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_20_n_5.pdf.

e-farmaRSB

núm. 18

desembre 2012

Experiències dels proveïdors

Anàlisi de l'adequació de les prescripcions amb dabigatran

Des de l'Institut Català de la Salut (ICS) i, en concret, des de la Comissió Farmacoterapèutica (CFT) de l'ICS (comissió internivells d'atenció primària i especialitzada), s'estan implementant noves iniciatives per a la incorporació segura i eficient dels nous medicaments comercialitzats a Espanya. En aquest sentit, una de les prioritats d'aquesta Comissió s'ha focalitzat sobre els nous anticoagulants orals autoritzats per a la prevenció de l'embolisme sistèmic i ictus en pacients amb fibril·lació auricular (FA). Aquests fàrmacs poden associar-se a seriosos problemes de seguretat, i produir danys greus o, fins i tot, mortals als pacients quan s'utilitzen incorrectament. A més, són fàrmacs de prescripció originada, principalment, en l'atenció especialitzada però amb un important impacte en l'atenció primària, per això la seva prescripció adequada necessita una bona comunicació i coordinació entre els dos àmbits assistencials.

El desembre de 2011, la CFT de l'ICS avalua dabigatran, el primer dels nous anticoagulants orals que s'autoritza a Espanya. Dabigatran és un inhibidor directe de la trombina autoritzat el novembre 2011 per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) en la prevenció de l'ictus i de l'embòlia sistèmica en pacients adults amb FA no valvular, amb un o més factors de risc[1]. Després d'aquesta avaluació, la CFT de l'ICS recomana el tractament amb dabigatran en pacients amb contraindicació o al·lèrgia a antagonistes de la vitamina K (AVK) i en aquells pacients amb tractament amb AVK i amb mal control de l'INR, tot i un adequat compliment terapèutic; el mal control es defineix com a nivells inadequats d'INR (resultats fora del rang 2-3) més del 60% del temps de tractament durant el darrer any. A l'ICS, aquells pacients amb problemes de mobilitat, en què a priori el monitoratge de l'INR podria ser inadequat, reben atenció domiciliària i se'ls realitza control de l'INR en el domicili, i així es soluciona aquesta dificultat. A més, encara que sigui només en pacients seleccionats, de vegades també es pot plantejar la possibilitat de realitzar l'autocontrol del tractament anticoagulant amb fàrmacs AVK.

La prevalença de FA a l'ICS és d'1,44% (82.189 pacients), sent major en pacients entre 85-94 anys, on la prevalença arriba a ser del 14%, aproximadament. Durant l'any 2011 es van identificar més de 59.000 pacients tractats amb AVK (tenint en compte totes les indicacions per a les quals està autoritzat l'ús d'AVK), dels quals hi ha un registre de l'INR en 49.158 pacients. Segons els valors registrats de l'INR, i considerant com a mal control de l'INR un valor fora del rang 2-3, només 6.245 pacients (12,7%) en tractament amb AVK estaven mal controlats. D'acord amb les recomanacions de l'ICS, s'hauria de considerar la utilització de dabigatran en aquest grup de pacients, sempre en el cas que la indicació d'anticoagulació fora FA i aquest mal control no sigui per una mala adherència al tractament.

Al cap de 8 mesos d'emetre la recomanació, es realitza un estudi per valorar-ne el seguiment i conèixer les característiques dels pacients als quals s'estava prescrivint dabigatran. Les dades van ser extretes de l'e-CAP tenint en compte la prescripció activa a data 31 d'agost.

Es van identificar 1.341 pacients (48% homes i 52% dones) amb FA i tractament amb dabigatran. La mitjana d'edat va ser de 75 anys (un 36% dels pacients tenien una edat igual o superior a 80 anys).

Tant en la fitxa tècnica del medicament, com en una nota informativa de seguretat publicada per l'AEMPS l'octubre 2011[2], es fa èmfasi en la necessitat de monitorar la funció renal. Tot i això, es van identificar 328 pacients (24%) en els quals no es disposava de cap paràmetre de valoració de la funció renal registrat. Dels pacients dels quals es disposava d'aquest valor, un 1% (14 pacients) tenia un filtrat glomerular < 30mL/min, per als quals estaria contraindicat l'ús de dabigatran. És preocupant el fet que 12 d'aquests 14 pacients tenien una edat igual o superior a 80 anys.

La dosi generalment recomanada de dabigatran és de 150 mg/12h, excepte en pacients majors de 80 anys i en aquells que reben tractament concomitant amb verapamil on es recomana una dosi de 110mg/12h. Hi ha altres situacions on s'han de seleccionar pautes de 150mg/12h o de 110mg/12h segons el risc tromboembòlic-hemorràgic individual del pacient, com pot ser el cas de pacients amb insuficiència renal moderada o en pacients amb gastritis, esofagitis o reflux gastroesofàgic[1]. En els casos identificats, la pauta posològica més prescrita va ser la de 110 mg/12h (60,6%), seguida de la pauta de 150 mg/12h (29,5%). En 141 pacients (10,5%) es van identificar altres pautes no recomanades segons la fitxa tècnica, en concret, entre els 489 pacients identificats amb una edat igual o superior a 80 anys, 82 pacients (16,8% dels pacients = 80 anys) rebien una pauta diferent a 110mg/12h.

També es van identificar 14 pacients en què també estaria contraindicada la utilització de dabigatran per a interaccions medicamentoses, per rebre tractament amb ciclosporina, itraconazol o tacrolimus de manera concomitant al tractament amb dabigatran.

Pel que fa al tractament antiagregant i/o anticoagulant que el pacient rebia previ al tractament amb dabigatran, a la figura 1 es mostren els desplaçaments del tractament identificats, on destaquen els 335 pacients (25,0%) identificats que no havien rebut cap tractament anticoagulant i/o antiagregant previ al tractament amb dabigatran. No s'ha pogut obtenir la dada de contraindicació o al·lèrgia a AVK

per limitacions dels sistemes d'informació, ja que hi ha un infraregistre i no és una variable fàcilment explotable en l'e-CAP.

D'acord amb aquests resultats, hi ha més d'un 25% dels pacients que, segons les recomanacions de la CFT de l'ICS, no serien candidats a tractament amb dabigatran i estan rebent aquest tractament. Per contra, hi ha pacients que serien candidats a aquest tractament i, en canvi, no el reben.

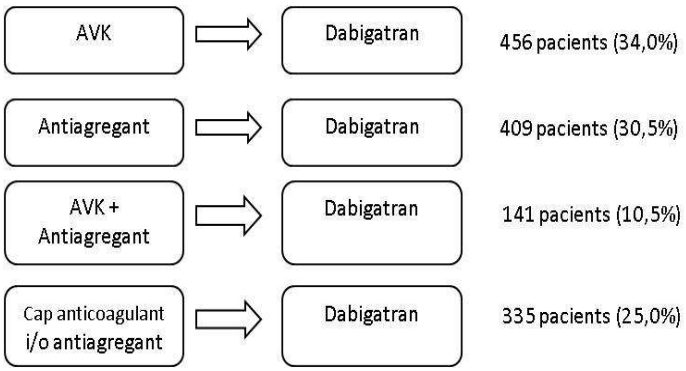
Cal vetllar perquè es faci una correcta adequació del tractament i, per això, a l'ICS s'estan dissenyant accions per informar els professionals sanitaris dels possibles riscos i inadequacions del tractament amb dabigatran. Amb aquest objectiu s'ha difós material informatiu sobre dabigatran, s'ha dissenyat un imprès *checklist* per comprovar que les característiques del pacient s'adeqüen al tractament i es fa el seguiment dels casos registrats amb dabigatran.

Cal conscienciar el professional sobre la importància de fer un monitoratge correcte d'aquests nous fàrmacs, a causa dels problemes de seguretat que comporta la seva utilització inadequada, i, en concret, el monitoratge de la funció renal. A més, tenint en compte que en el cas d'hemorràgia dabigatran no disposa de cap antídot. Segons les dades proporcionades pel Centre de Farmacovigilància de Catalunya, fins a la data actual s'han rebut 44 notificacions espontànies de sospites de reaccions adverses per dabigatran, que descriuen un total de 61 reaccions adverses. La reacció adversa més descrita va ser la reacció hemorràgica de diferents localitzacions (35 [57,4%]); un 68,9% (42) es va correspondre amb reaccions adverses greus. Les eines electròniques amb sistemes d'ajuda a la prescripció de fàrmacs, que disposin d'alertes de contraindicació i recomanacions de dosi, podrien ajudar a incrementar la seguretat en l'ús d'aquests fàrmacs.

Des de juliol 2012, disposem d'un altre nou anticoagulant oral, rivaroxaban, autoritzat en aquesta mateixa indicació. Properament, està prevista l'autorització d'apixaban, per això cal elaborar més recomanacions d'ús d'aquests fàrmacs que concretin les característiques dels pacients que se'n poden beneficiar i que estableixin procediments explícits per millorar la seguretat en l'ús d'aquests fàrmacs.

Amelia Troncoso Mariño. Eduard Diogène Fadini
Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament
Institut Català de la Salut

Figura 1. Desplaçaments del tractament antiagregant i/o anticoagulant cap dabigatran. (AVK: anticoagulants antagonistes de la vitamina K)



Bibliografia

1. Fitxa tècnica de Pradaxa® (Dabigatran etexilato). Laboratori Boehringer Ingelheim. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/ema/
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Dabigatrán (Pradaxa®) y riesgo de hemorragia: Nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. 27 de octubre de 2011. Nota informativa MUH (FV) 21/2011. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_21-2011.pdf

e-farmaRSB

núm. 18

desembre 2012

Informació per als pacients

Anticoagulants orals

- Els anticoagulants orals s'utilitzen en diferents patologies i situacions clíniques (fibril·lació auricular, algunes cirurgies) per al tractament i prevenció de l'aparició de trombus (oclusions dels vasos sanguinis), però com a efectes adversos poden donar lloc a sagnats, a vegades de gran importància.

- L'acenocumarol (Sintrom®) és l'anticoagulant més utilitzat al nostre entorn des de fa molt de temps. Cal fer uns controls periòdics i ajustar la dosi en funció de molts paràmetres. S'han de seguir bé les indicacions dels professionals sanitaris per evitar les interaccions amb altres medicaments, aliments o, fins i tot, amb plantes medicinals, que poden donar lloc a mal control i sagnats d'importància variable. És necessari, també, ajustar les dosis abans d'una intervenció per reduir el risc de sagnat.

- Hi ha programes específics en què els pacients mesuren els nivells i fixen la dosi d'anticoagulant oral (acenocumarol), i d'aquesta manera es millora el control sobre la seva malaltia. Aquests programes s'ofereixen a pacients seleccionats que reben una formació més concreta.

- Des de l'any 2011 disposem de nous anticoagulants orals (dabigatran, rivaroxaban, apixaban), que s'administren a dosi fixa i no necessiten fer els controls que sí que es fan amb l'acenocumarol. Això suposa un avantatge perquè es redueixen els desplaçaments al centre de primària o a l'hospital per fer els controls, però si ens passem de dosi no hi ha antídot que contraresti els efectes adversos; s'han donat casos greus d'hemorràgies, que a vegades han causat la mort. El cost d'aquests nous anticoagulants orals és més alt que el dels tradicionals.

- Consulteu sempre amb el vostre metge quin és el tractament més adequat tenint en compte la vostra situació particular.

Si voleu ampliar més informació sobre aquest tema, podeu consultar les pàgines web reconegudes següents:

- Què cal saber sobre el tractament anticoagulant oral antivitamina K. Generalitat de Catalunya. Canal Salut [català]. Disponible a: http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.41e04b39494f1be3ba963bb4b0c0e1a0/?vgnextoid=22d92c9c23c7e210VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnextchannel=22d92c9c23c7e210VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnextfmt=default.

- Tractament anticoagulant oral amb antivitamina K. Guia per a pacients. Generalitat de Catalunya [català]. Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Recursos/Protocols_i_recomanacions/13_medicaments/documents/tractament.pdf

- Anticoagulación oral. Hojas de información para pacientes. Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària [castellà]. Disponible a: http://www.camfic.cat/CAMFiC/Seccions/Publicacions/Docs/40_Anticoagulacio_oral.pdf.

- Patient Information for Novel Anticoagulant (Blood Thinner) Medications. University of Utah. Health Care Thrombosis Service [anglès]. Disponible a: http://healthcare.utah.edu/thrombosis/noac_4.12/patient_ed_all-new-oral-anticoagulants.pdf.

	Acenocumarol	Nous anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban)
Dosificació	Cada persona necessita una dosi diferent. S'administra una vegada al dia.	Dosi fixa per tots els pacients (cal reduir la dosi si hi ha problemes greus de ronyó) Segons el fàrmac, s'administra una o dues vegades al dia
Controls analítics	Sí	No
Efectes adversos	Sagnat	Sagnat i/o malestar d'estómac
Dieta	És preferible seguir una dieta equilibrada i no fer canvis bruscos en la quantitat de verdura de fulla verda, evitar els preparats d'herboristeria	No hi ha cap recomanació especial
Interaccions (que potencien o redueixen l'efecte del medicament)	Moltes i variades	Menys, però també n'hi ha
Disponibilitat d'antídot (*)	Sí (vitamina K)	No conegut encara (pot ser necessari recórrer a diàlisi per eliminar el fàrmac)

(*) Per antídot s'entèn, una substància que reverteix els efectes adversos excessius d'una altra substància.

CatSalut
Servei Català de la Salut
Regió Sanitària Barcelona

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

e-farmaRSB

núm. 18

desembre 2012

Actualització farmacoterapèutica

Els programes d'intervenció a l'atenció primària són útils per millorar el tractament anticoagulant

Impact of a pharmacotherapeutic programme on control and safety of long-term anticoagulation treatment
Duran-Parrondo C, Vazquez-Lago JM, Campos-Lopez AM, Figueiras A. Drug Saf. 2011;34(6):489-500

En aquest article es presenta un estudi que pretén avaluar l'efectivitat d'un programa de seguiment farmacoterapèutic adreçat a pacients en tractament anticogulant. Es tracta d'un assaig multicèntric, prospectiu i controlat, que té lloc a Galícia entre els anys 2006 i 2007. Al grup d'intervenció es van incloure els pacients d'un centre d'atenció primària (CAP), amb la condició que la dosi inicial d'anticoagulant (acenocumarol) i l'ajust posterior s'establís des del servei d'hematologia hospitalari, i que les extraccions per determinar l'INR es fessin a l'AP. El programa consistia en el fet que el farmacèutic d'AP entregava els resultats al pacient al CAP, explicava verbalment i per escrit la nova dosi i feia un seguiment individualitzat amb activitats educatives adreçades al pacient (compliment, riscos associats, etc.), i altres intervencions amb el metge prescriptor (detecció d'interaccions, prevenció d'errors de medicació, etc.).

El grup control van ser els pacients atesos en els altres tres centres d'atenció primària amb característiques similars al grup d'intervenció; en cas d'obtenir valors d'INR fora de rang, el servei hospitalari d'hematologia informava de la nova pauta, i des de l'AP es transmetia al pacient sense intervenció sanitària.

Es van avaluar 732 pacients (272 al grup actiu), majoritàriament amb indicació de fibril·lació auricular (84,6% el grup actiu i 80,9% el grup control). El 99,3% dels pacients que van rebre la intervenció van tenir un 80% o més de les determinacions d'INR dins de l'interval fixat amb un marge de 0,75 unitats, resultats que són significativament millors que els del grup control. A nivell de seguretat, els pacients inclosos al programa van presentar menys efectes hemorràgics (12,9% vs 43,5%, $p<0,001$) i menys necessitat de medicació de rescat (8,5% vs 32,8%, $p<0,001$). El programa també va aconseguir disminuir un 8% el nombre de visites mèdiques per mantenir els valors d'INR dins dels marges adequats, i el nombre d'ajustos de dosis requerits. Els autors calculen a més que el nombre de pacients que caldria incloure dins d'un programa d'aquest tipus per tal de prevenir un efecte advers hemorràgic al llarg d'un any (NNT) és de 3,27.

Tot i que els costos del programa no s'han avaluat, els autors conclouen que els beneficis obtinguts del programa implementat al seu àmbit han estat elevats, per la qual cosa és un àrea més d'optimització del tractament amb anticoagulants orals.

La telemedicina com a eina de seguiment del tractament amb anticoagulants

Evaluation of a telemedicine-based service for the follow-up and monitoring of patients treated with oral anticoagulant therapy
Salvador CH, Ruiz-Sanchez A, González de Mingo MA, Carmona Rodríguez M, Carrasco MP, *et al.* IEEE Trans Inf technol Biomed. 2008;12(6):696-706

Presentem un estudi realitzat a Madrid al 2005, en el qual es va dissenyar un servei de telemedicina basat en internet (e-servei) per al control del tractament anticoagulant oral, on el seguiment el realitza el metge de família (no hi ha una unitat especialitzada d'anticoagulació).

A la primera fase de l'estudi, d'autoanàlisi, els pacients del grup d'intervenció es mesuren l'INR amb un coagulòmetre (prèvia formació), cada 3 setmanes com a norma general, i via telefònica comuniquen les dades a l'estació central i completen un petit qüestionari de qualitat de vida. Cada metge pot establir el tipus i periodicitat de les alertes que rep dels seus pacients, via correu electrònic o sms al mòvil; després accedeix a l'estació de treball via internet i estableix la dosi setmanal amb l'ajuda d'una eina de suport, i s'informa al pacient amb un missatge. Periòdicament, els pacients havien d'anar al centre de primària per calibrar el coagulòmetre i per recuperar les dades emmagatzemades, a fi i efecte de comprovar la concordança amb les dades informades. La segona fase es la de l'autocontrol, a elecció del pacient i amb formació prèvia, on el pacient es responsabilitza de la dosi a rebre però segueix enviant les dades d'INR a l'estació central, a través de la qual el metge de família pot supervisar. El grup control va seguir el control anticoagulant convencional.

Es van incloure 54 pacients al grup d'intervenció (8 dels quals estaven en una residència geriàtrica i era el cuidador el que feia el seguiment), amb un mitjana d'edat de 72,5 ± 12,7 anys, i un 76% de pacients amb fibril·lació auricular, i es van seguir 12 mesos; 52 d'aquests pacients van triar voluntàriament seguir amb la segona fase d'autocontrol. No es van observar diferències significatives entre els grups en el control d'INR: el nombre de determinacions dins de rang va ser d'un 57,6% en el d'intervenció i un 60,1% en el control, amb un 65,4% i un 68,0% del temps dins del rang. Tampoc es van observar diferències en seguretat ni admissions hospitalàries, ni en els resultats de qualitat de vida mesurats amb diferents qüestionaris, excepte en els ítems d'ansietat que van ser superiors en el grup control al final de l'estudi. Per altra banda, es van reduir significativament el nombre de consultes al grup d'intervenció (1,7 vs 13,8 , $p<0,001$).

Amb aquest tipus de models d'atenció, el pacient comparteix diferent tipus de responsabilitat en el control del seu tractament, i així s'afavoreix el compliment i l'ús segur dels anticoagulants. Altres estudis i metanàlisis recents indiquen també els beneficis a llarg termini d'aquesta estratègia de coresponsabilització en adults (Heneghan C, Ward A, Perera R, *et al.* Lancet 2012;379(9813):322-34) i en pediatria (Christensen TD, Larsen TB, Hjortdal VE. Thromb Haemost. 2011;106(3):391-7).

Observatori de consum de medicaments

Figura 1. Nombre de pacients en tractament amb anticoagulants orals (ATC: B01A*) a l'RSB

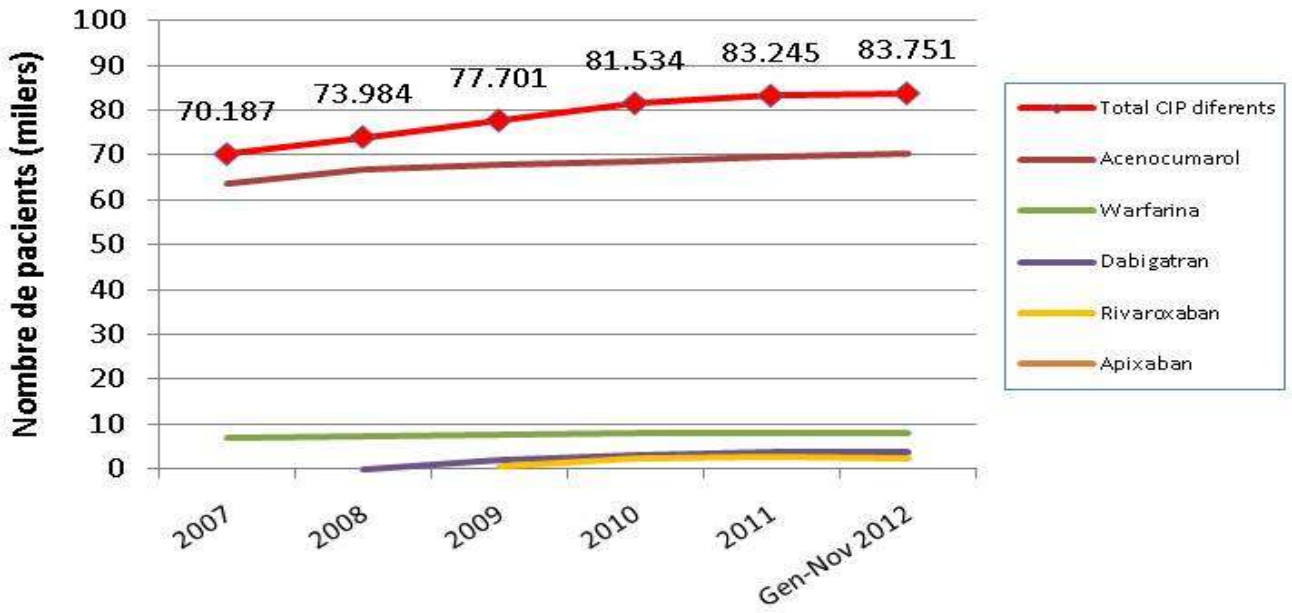
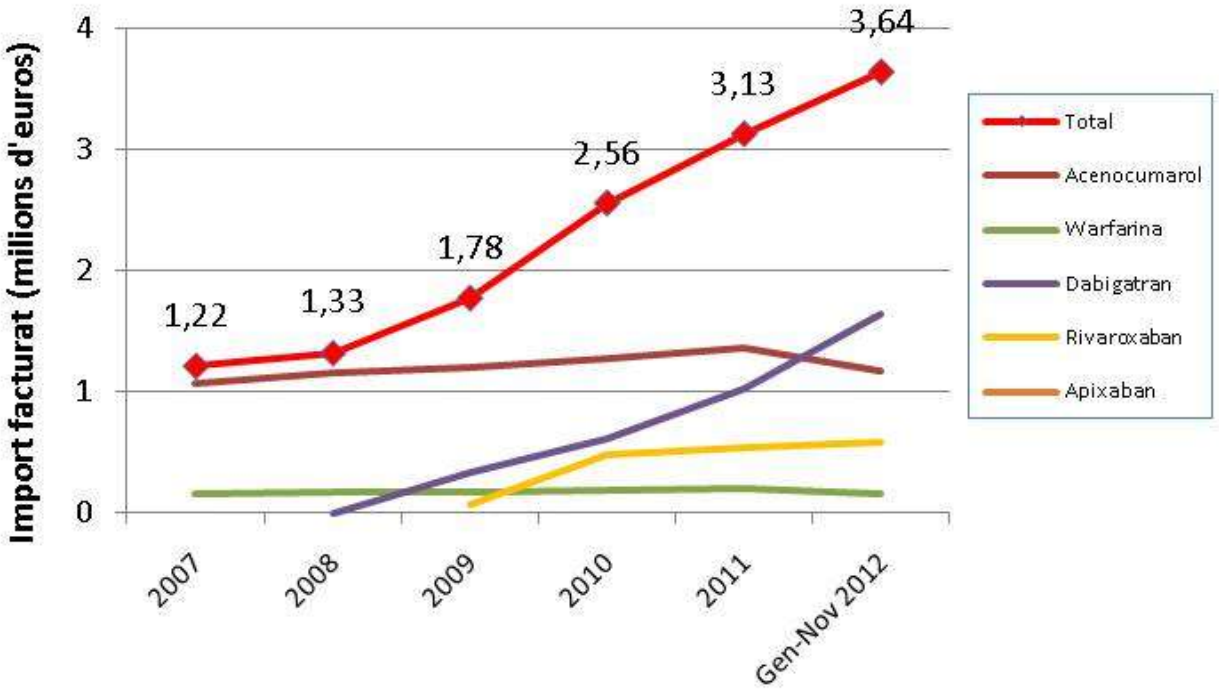



Figura 2. Evolució del consum en anticoagulants orals (ATC: 1A*) a l'RSB (euros)