
Pautes per a l'harmonització de l'ús d'anticoagulants orals per a la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada
Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Àrea del Medicament
Setembre 2018



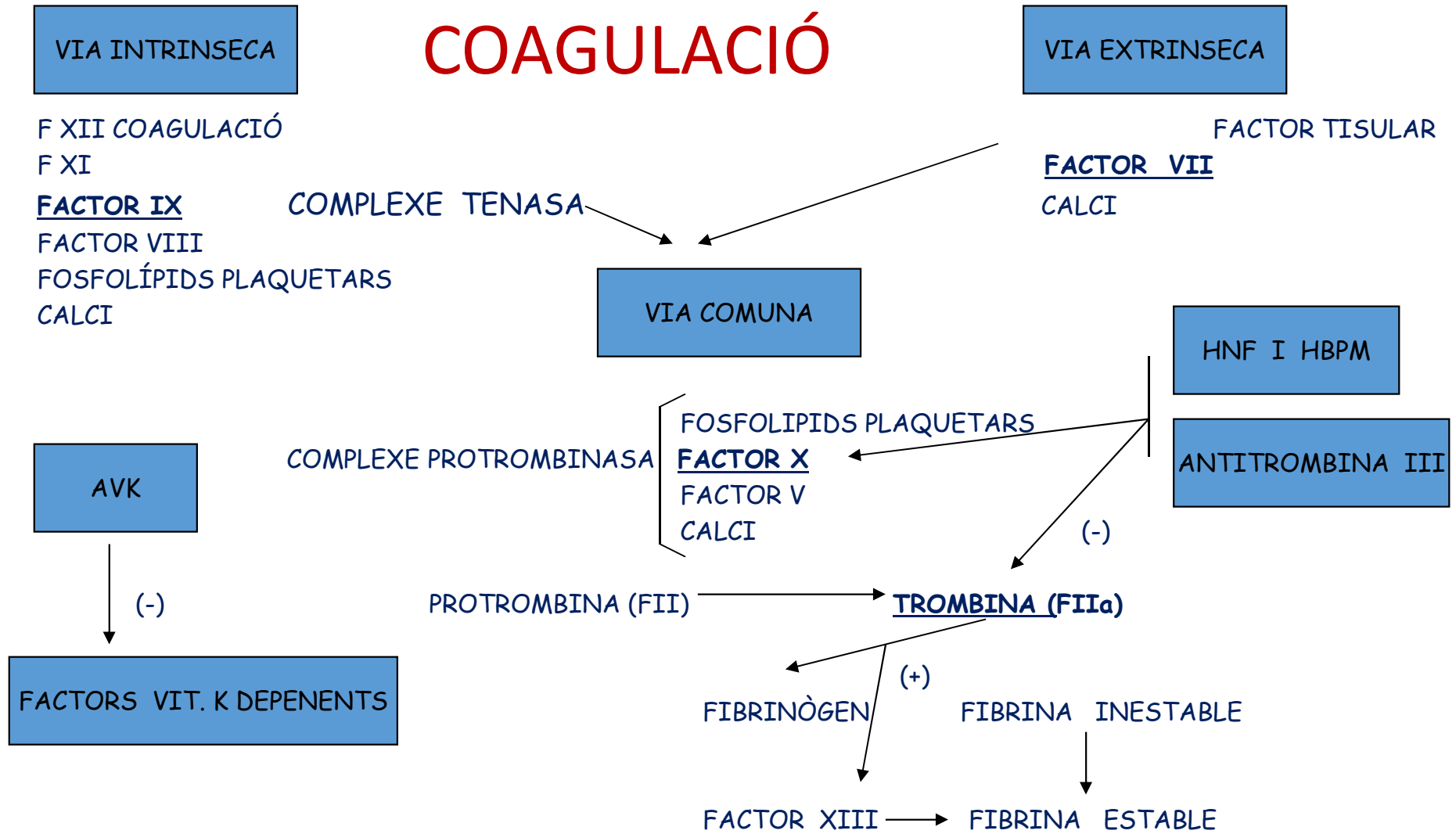
Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



CatSalut

Servei Català
de la Salut

COAGULACIÓ



Pautes d'harmonització i documentació de suport

Pautes per a l'harmonització de l'ús d'anticoagulants orals per a la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada
 Programa d'harmonització farmacoterapèutica
 Àrea del Medicament
 Versió 1.1
 23 d'agost de 2018



Argumentari dels aspectes clau de les pautes per a l'harmonització de l'ús d'anticoagulants orals en pacients amb fibril·lació auricular

Versió 2018

Àrea del Medicament
 Setembre de 2018
 Versió 1



Anticoagulants orals en pacients amb fibril·lació auricular

2018

GUIA CONSULTA RÀPIDA

Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF)
 harmonitzacioAPO@catsalut.cat
<http://catsalut.gencat.cat>

Pauta d'harmonització farmacoterapèutica

Consideracions generals del tractament anticoagulant oral

- La prevenció de les complicacions tromboembòliques en pacients amb fibril·lació auricular (FA) es basa en el tractament anticoagulant oral (TAO) a llarg termini.
- Els antiagregants no són una alternativa als anticoagulants orals.
- La decisió d'iniciar el TAO s'ha d'individualitzar en funció del risc tromboembòlic i hemorràgic de cada pacient.
- Es recomana utilitzar l'escala CHA₂DS₂-VASc per avaluar el risc tromboembòlic. Està indicat el TAO en homes amb ≥ 2 punts i en dones amb ≥ 3 punts. En homes amb 1 punt i dones amb 2 punts cal valorar individualment la necessitat d'anticoagulació oral.
- Es recomana utilitzar l'escala HAS-BLED per valorar el risc hemorràgic. Un risc d'hemorràgia alt (≥ 3 punts) no contraindica l'anticoagulació, sinó que cal realitzar un seguiment més estret del pacient. Aquesta escala permet identificar els factors de risc d'hemorràgia amb la intenció de corregir els que són modificables.
- El deteriorament cognitiu, la demència o tenir risc de caigudes no són contraindicacions de l'anticoagulació oral. Tanmateix, cal tenir en compte la situació del pacient i realitzar una valoració individualitzada sobre el balanç benefici-risc d'iniciar el TAO.
- Periòdicament s'ha de reavaluar els pacients per valorar la necessitat d'iniciar o continuar el TAO en funció de la seva situació i de les característiques que condicionen el risc tromboembòlic i hemorràgic.

Escala CHA ₂ DS ₂ -VASc		
Descripció	Punts	
C "Congestive Heart Failure"	Insuficiència cardíaca (signes o símptomes d'IC o FEVE < 40%)	1
H "Hypertension"	Hipertensió arterial (PA en repòs = 140/90 mmHg en dues mesures com a mínim o tractament amb antihipertensius)	1
A ₂ "Age"	Edat ≥ 75 anys	2
D "Diabetes"	Diàbetes mellitus	1
S ₂ "Stroke"	Ictus, AIT o embòlia sistèmica prèvia	2
V "vascular"	Malaltia vascular (IAM, malaltia arterial perifèrica, aterosclerosi aòrtica)	1
A "Age"	Edat 65-74 anys	1
Sc "Sex"	Sexe femení	1

Escala HAS-BLED		
Descripció	Punts	
H "Hypertension"	Hipertensió arterial (PA sistòlica >160 mmHg)	1
A "Abnormal kidney and liver function"	Alteració de la funció renal (malaltia renal dependient de diàlisi, trasplantament renal, Cr < 200 µmol/L o < 2,3 mg/dL) (oroniè hepàtica o elevació dels enzims hepàtics (transams) ≥ 2 UN, AST/ALT ≥ 3 UN)	1 o 2
S "Stroke"	Ictus, AIT o embòlia sistèmica prèvia	1
B "Bleeding"	Antecedents de sangnat, anèmia o predisposició al sangnat (ex: diàtesi hemorràgica)	1
L "Labile INR"	INR labil (> 60% TRT)	1
E "Elderly"	Edat > 65 anys	1
D "Drugs and alcohol"	Fàrmacs que afecten l'hemostàsia i/o el consum d'alcohol (fàrmacs: AAS, dopoprog, AINE, etc.) (alcohol: > 3 UBE a la setmana)	1 o 2

AAS: Acid acetilsalicílic; AINE: antiinflamatori no esteroide; AIT: atac isquèmic transitori; ALT: aspartat aminotransferasa; AST: aspartat aminotransferasa; Cr: creatinina sèrica; IAM: infart agut de miocardi; IC: insuficiència cardíaca; FEVE: freqüència de ventricles esquerre; PA: pressió arterial; TRT: temps en rang terapèutic; UBE: unitats de begudes establides; UN: unitats normals.

Contraindicacions del tractament anticoagulant oral

Hemorràgia activa clínicament significativa	Lactància (ACOD)
Hepatopatia associada a coagulopatia amb risc clínicament rellevant d'hemorràgia	Antecedents d'hemorràgia intracranial lobar*
Embaràs (AVK: primer trimestre i últim mes; ACOD: tot l'embaràs)	Antecedents d'hemorràgia intracranial hipertensiva en pacients amb pressió arterial no controlada*

*Malgrat no existir consens en les diferents guies consultades perquè l'evidència és molt limitada, en aquestes situacions el risc d'una nova hemorràgia intracranial és molt elevat, per la qual cosa en general no es considera indicatiu reiniciar l'anticoagulació oral.



<http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/pautes-anticoagulants-orals-fibrillacio-auricular>

Metodologia



- **Marc de referència:** Informe de posicionament terapèutic (IPT) del Sistema Nacional de Salut
 - “Criterios y recomendaciones generales para el uso de los ACOD en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular”. AEMPS; 2016.
- **Guies de pràctica clínica prioritzades:**
 - Atrial fibrillation: management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014.
 - Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology Foundation (ACC)/Heart Rhythm Society (HRS); 2014.
 - Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. Canadian Cardiovascular Society (CCS); 2010 (actualitzacions 2012, 2014 i 2016).
 - Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. Traducció de la guia europea (ESC) per part de la Sociedad Española de Cardiología; 2016.
 - Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Rhythm Association (EHRA); 2018.
 - Scientific Statement: Management of Patients on Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting. American Heart Association (AHA); 2017.

Objectius generals del tractament de la fibril·lació auricular (FA)



Prevenió de les complicacions tromboembòliques (ictus, AIT, embòlia sistèmica)

Alleujar els símptomes

Control de les malalties concomitants

- ✓ La prevenió de les complicacions tromboembòliques en pacients amb FA es basa en el **tractament anticoagulant oral (TAO) a llarg termini**.
- ✓ Els antiagregants no són una alternativa als anticoagulants orals.
- ✓ La decisió d'iniciar el TAO **s'ha d'individualitzar** en funció del risc tromboembòlic i hemorràgic de cada pacient.

AIT: atac isquèmic transitori

AVALUACIÓ DEL RISC TROMBOEMBÒLIC I HEMORRÀGIC

Avaluació del risc tromboembòlic

- ✓ Es recomana utilitzar l'**escala CHA₂DS₂-VASc** per avaluar el risc tromboembòlic. Està indicat el TAO en homes amb ≥ 2 punts i en dones amb ≥ 3 punts. En homes amb 1 punt i dones amb 2 punts cal valorar individualment la necessitat d'anticoagulació oral.

Escala CHA ₂ DS ₂ -VASc		
	Descripció	Punts
C "Congestive Heart Failure"	Insuficiència cardíaca (signes o símptomes d'IC o FEVE < 40%)	1
H "Hypertension"	Hipertensió arterial (PA en repòs > 140/90 mmHg en dues mesures com a mínim o tractament amb antihipertensius)	1
A ₂ "Age"	Edat ≥ 75 anys	2
D "Diabetes"	Diabetis <i>mellitus</i>	1
S ₂ "Stroke"	Ictus, AIT o embòlia sistèmica prèvia	2
V "Vascular"	Malaltia vascular (IAM, malaltia arterial perifèrica, arterioesclerosi aòrtica)	1
A "Age"	Edat 65-74 anys	1
Sc "Sex"	Sexe femení	1



No tots els factors de risc tenen el mateix pes ni la mateixa evidència:

Els antecedents d'esdeveniments tromboembòlics i l'edat avançada són els factors associats a un risc més alt d'ictus.

AIT: atac isquèmic transitori; IAM: infart agut de miocardi; IC: insuficiència cardíaca; FEVE: fracció d'ejecció del ventricle esquerre; PA: pressió arterial.

Avaluació del risc hemorràgic

- ✓ Es recomana utilitzar l'**escala HAS-BLED** per valorar el risc hemorràgic. Un risc d'hemorràgia alt (≥ 3 punts) no contraindica l'anticoagulació, sinó que cal realitzar un seguiment més estret del pacient. Aquesta escala permet identificar els factors de risc d'hemorràgia amb la intenció de corregir els que són modificables.

Escala HAS-BLED		
	Descripció	Punts
H "Hypertension"	Hipertensió arterial (PA sistòlica >160 mmHg)	1
A "Abnormal kidney and/or liver function"	Alteració de la funció renal i/o hepàtica (malaltia renal dependent de diàlisi, trasplantament renal, Cr ≥ 200 $\mu\text{mol/L}$ o $\geq 2,3$ mg/dL) (cirrosi hepàtica o elevació dels enzims hepàtics [bilirubina ≥ 2 VN, AST/ALT ≥ 3 VN])	1 o 2
S "Stroke"	Ictus, AIT o embòlia sistèmica prèvia	1
B "Bleeding"	Antecedents de sagnat, anèmia o predisposició al sagnat (ex.: diàtesi hemorràgica)	1
L "Labile INR"	INR làbil ($< 60\%$ TRT)	1
E "Elderly"	Edat > 65 anys	1
D "Drugs and/or alcohol"	Fàrmacs que afecten l'hemostàsia i/o el consum d'alcohol (fàrmacs: AAS, clopidogrel, AINE, etc.) (alcohol: ≥ 8 UBE a la setmana)	1 o 2

Factors de risc modificables:

HTA, control inestable de l'INR, ús de fàrmacs que afecten l'hemostàsia i alcoholisme.

AAS: àcid acetilsalicílic; AINE: antiinflamatori no esteroideal; ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartat-aminotransferasa; Cr: creatinina sèrica; PA: pressió arterial; TRT: temps en rang terapèutic; UBE: unitats de begudes estàndard; VN: valors normals.

Risc embòlic

DARRERS VALORS	NOUS VALORS
1. Diabetis mellitus <input type="checkbox"/>	1. Diabetis mellitus <input type="checkbox"/>
2. Malaltia vascular (infart agut de miocardi, vasculopatia perifèrica o carotídia, placa aòrtica) <input type="checkbox"/>	2. Malaltia vascular (infart agut de miocardi, vasculopatia perifèrica o carotídia, placa aòrtica) <input checked="" type="checkbox"/>
3. Hipertensió arterial (HTA), definida com a pressió arterial en repòs >140/90mm Hg <input type="checkbox"/>	3. Hipertensió arterial (HTA), definida com a pressió arterial en repòs >140/90mm Hg <input type="checkbox"/>
4. Insuficiència cardíaca/fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE) <40% <input type="checkbox"/>	4. Insuficiència cardíaca/fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE) <40% <input type="checkbox"/>
5. Ictus/isquèmic transitori (AIT) <input type="checkbox"/>	5. Ictus/isquèmic transitori (AIT) <input type="checkbox"/>
6. Sexe <input type="text"/>	6. Sexe <input type="text"/>
7. Edat (ACO) <input type="text"/>	7. Edat (ACO) <input type="text"/>

No hi ha resultats anteriors.

Risc hemorràgic

DARRERS VALORS		NOUS VALORS	
1. Edat (risc hemorràgic)	<input type="text"/>	1. Edat (risc hemorràgic)	<input type="text"/>
2. HTA (pressió arterial sistòlica (PAS) >160 mm Hg)	<input type="checkbox"/>	2. HTA (pressió arterial sistòlica (PAS) >160 mm Hg)	<input type="checkbox"/>
3. Anomalies en la funció renal	<input type="checkbox"/>	3. Anomalies en la funció renal	<input type="checkbox"/>
4. Anomalies en la funció hepàtica	<input type="checkbox"/>	4. Anomalies en la funció hepàtica	<input type="checkbox"/>
5. Ictus	<input type="checkbox"/>	5. Ictus	<input type="checkbox"/>
6. Història d'hemorràgia	<input type="checkbox"/>	6. Història d'hemorràgia	<input type="checkbox"/>
7. INR làbil	<input type="checkbox"/>	7. INR làbil	<input type="checkbox"/>
8. Fàrmacs que augmenten el risc d'hemorràgia	<input type="checkbox"/>	8. Fàrmacs que augmenten el risc d'hemorràgia	<input type="checkbox"/>
9. Alcoholisme	<input type="checkbox"/>	9. Alcoholisme	<input type="checkbox"/>

No hi ha resultats anteriors.

RECOMANACIONS I ALGORISME DE TRACTAMENT ANTICOAGULANT ORAL

Recomanacions sobre el TAO

- ✓ El tractament anticoagulant oral (TAO) té un **paper fonamental** en la prevenció de l'ictus i altres complicacions tromboembòliques en els pacients amb FA, mentre que els antiagregants no s'han d'utilitzar.
- ✓ Per a la majoria de pacients amb FA amb criteris d'anticoagulació, el **balanç benefici-risc del TAO és positiu** i existeixen pocs casos en els quals els anticoagulants orals estan contraindicats.
- ✓ El **deteriorament cognitiu, la demència o tenir risc de caigudes** no són contraindicacions de l'anticoagulació oral. Tanmateix, cal tenir en compte la situació del pacient i realitzar una valoració individualitzada sobre el balanç benefici-risc del TAO.
- ✓ Periòdicament s'ha de **reavaluar** els pacients per valorar la necessitat d'iniciar o continuar el TAO en funció de la seva situació i de les característiques que condicionen el risc tromboembòlic i hemorràgic.

CONTRAINDICACIONS DEL TAO



Hemorràgia activa clínicament significativa

Hepatopatia associada a coagulopatia amb risc clínicament rellevant d'hemorràgia

Embaràs (AVK: primer trimestre i últim mes; ACOD: tot l'embaràs)

Lactància (ACOD)

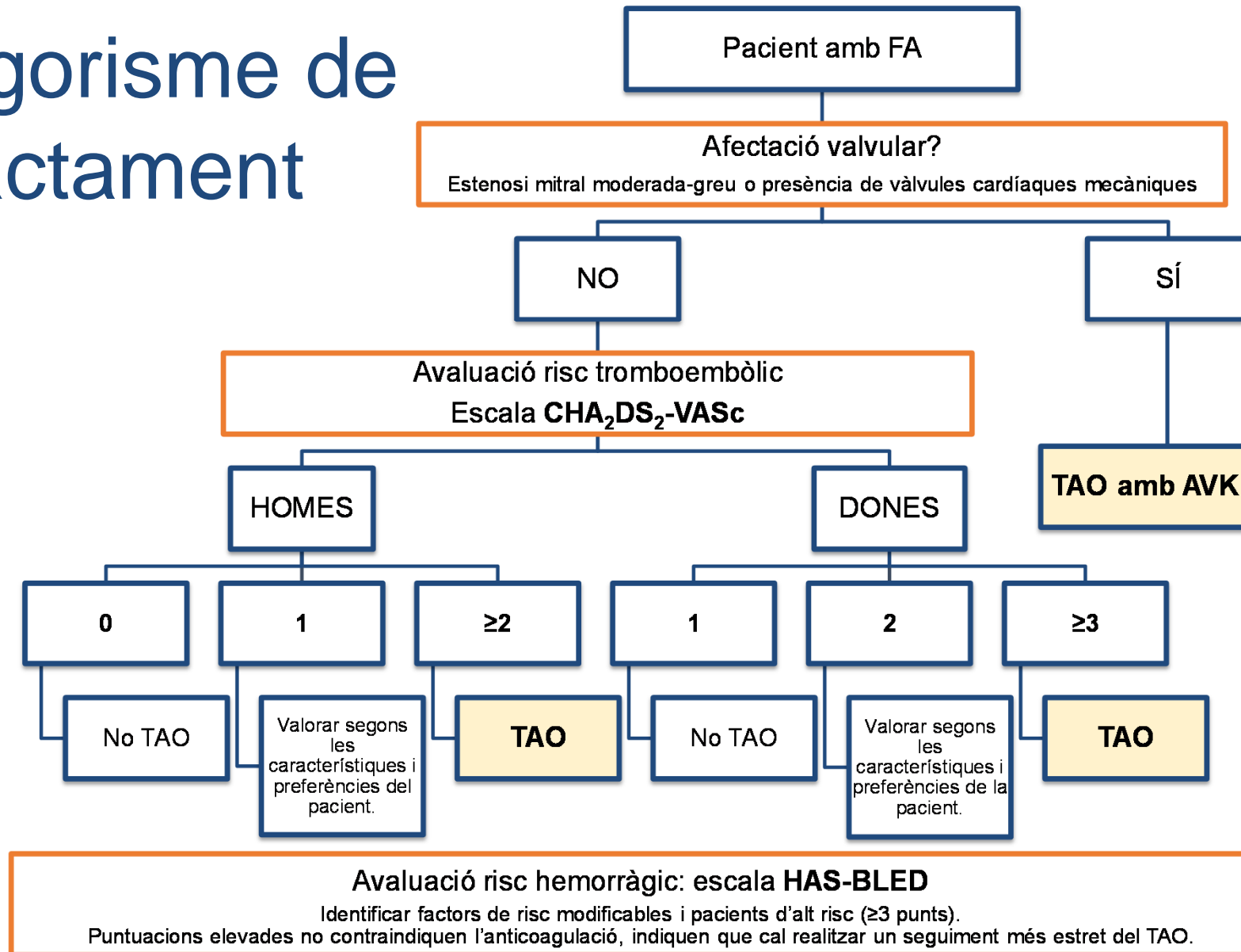
Antecedents d'hemorràgia intracranial lobar[‡]

Antecedents d'hemorràgia intracranial hipertensiva en pacients amb pressió arterial no controlada[‡]

*Algunes guies descriuen com una possible alternativa, en cas de contraindicació al TAO, el tancament de l'apèndix auricular esquerre.

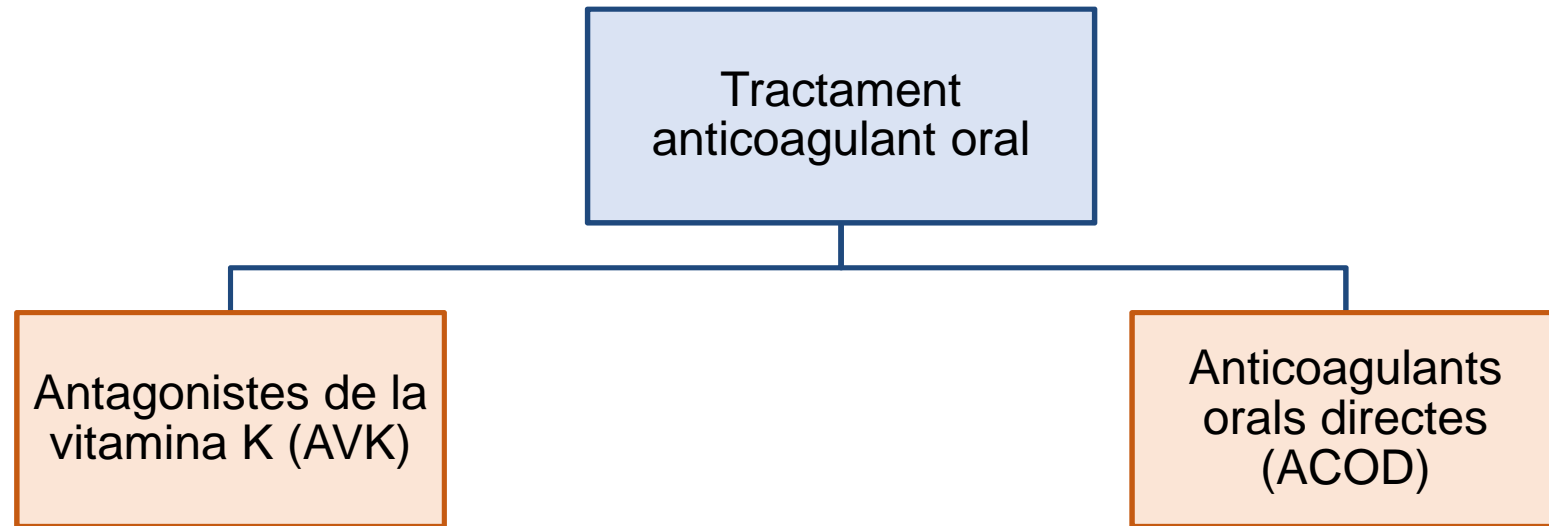
‡Malgrat no existeix consens en les diferents guies consultades perquè l'evidència és molt limitada, en ambdues situacions el risc d'una nova hemorràgia intracranial és molt elevat, per la qual cosa en general no es considera indicat reiniciar l'anticoagulació oral.

Algorisme de tractament



Selecció de l'anticoagulació oral

Els AVK i els ACOD són fàrmacs adequats per a la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb FA. Tanmateix, l'informe de posicionament terapèutic (IPT) recomana l'ús **preferent dels AVK en el Sistema Nacional de Salut** i identifica els grups de pacients que més es poden beneficiar dels ACOD.



- **Anticoagulants orals prioritzats** per a pacients amb FA amb indicació d'anticoagulació.
- Anticoagulants orals d'elecció en **determinades situacions concretes**
- **Dabigatran, rivaroxaban, apixaban i edoxaban** es consideren **alternatives terapèutiques similars**. La selecció s'ha de fer de forma individualitzada considerant les característiques del pacient i les particularitats de cada fàrmac.
- Cal tenir en compte que en pacients amb filtrat glomerular elevat (≥ 90 ml/min) hi ha indicis que l'eficàcia d'edoxaban podria ser menor.

Estenosi mitral moderada-greu o presència de vàlvules cardíaques mecàniques

TAO amb antivitamina K

NO ACOD



Nota informativa

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEMPS**

**DABIGATRÁN ETEXILATO (▲PRADAXA®):
CONTRAINDICACIÓN EN PACIENTES CON PRÓTESIS
VALVULARES CARDÍACAS**

Fecha de publicación: 19 de diciembre de 2012

Categoría: MEDICAMENTOS USO HUMANO, SEGURIDAD.
Referencia: MUH (FV), 17/2012

Dabigatrán (Pradaxa®) está contraindicado en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas.

Se recomienda seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas para dabigatrán, establecidas en la ficha técnica del medicamento.

Comunicación dirigida a profesionales sanitarios

▼ **Xarelto (rivaroxaban): interrupción prematura de un estudio en curso tras detectarse un aumento de la mortalidad por todas las causas y de los acontecimientos tromboembólicos y hemorrágicos en pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico transcatóter**

Octubre 2018

Selecció de l'anticoagulació oral



SITUACIONES EN LAS QUELS ACOD SÓN D'ELECCIÓ

- ✓ Pacients amb hipersensibilitat coneguda o contraindicació específica als AVK.
- ✓ Pacients amb antecedents d'hemorràgia intracranial en els quals està indicada l'anticoagulació perquè es considera que els beneficis d'iniciar-la superen els riscos d'una nova hemorràgia.
- ✓ Pacients amb ictus isquèmic que presenten criteris clínics i de neuroimatge d'alt risc d'hemorràgia intracranial (almenys una de les dues situacions següents –leucoaraiosi extensa i/o microsagnats corticals múltiples – i un HAS-BLED ≥ 3) en els quals es considera que els beneficis d'iniciar l'anticoagulació superen els riscos d'hemorràgia.
- ✓ Pacients en tractament amb AVK que pateixen episodis tromboembòlics arterials tot i el tractament amb AVK amb valors d'INR en rang terapèutic.
- ✓ Pacients en tractament amb AVK en els quals no és possible mantenir un bon control de l'INR (rang 2-3) malgrat una bona adherència al tractament.

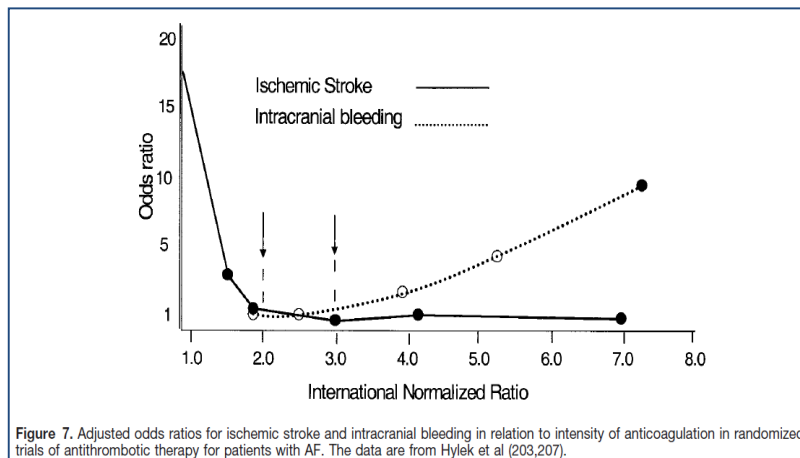
Es considera bon control un TRT $\geq 65\%$ calculat pel mètode de Rosendaal o un TRT $\geq 60\%$ calculat pel mètode directe durant els últims sis mesos, excloent els INR del primer mes en cas d'ajust inicial de la dosi, i dels períodes d'ajust de la pauta dels AVK deguts a intervencions quirúrgiques, dentals o altres procediments invasius.

- ✓ Pacients amb impossibilitat per accedir als controls d'INR convencionals després d'explorar les diferents opcions disponibles.

ANTAGONISTES DE LA VITAMINA K (AVK)

Característiques rellevants dels AVK

- ✓ Els pacients tractats amb AVK requereixen controls analítics periòdics de l'INR per monitorar el nivell d'anticoagulació i fer els ajustos de la dosi corresponents.
- ✓ L'objectiu terapèutic és assolir **valors d'INR entre 2 i 3** (en pacients amb FA portadors de vàlvules mecàniques cardíques entre 2,5 i 3,5). L'eficàcia dels AVK disminueix ràpidament i substancialment amb valors d'INR < 2.
- ✓ Per mesurar la qualitat del control de l'anticoagulació amb AVK s'ha de calcular el **temps en rang terapèutic (TRT)**. El mètode de Rosendaal és el d'elecció i el període de valoració ha de ser d'almenys els últims sis mesos, exclouent el primer mes i els períodes d'ajust de dosi.
- ✓ El TRT s'ha de **mantenir el més alt possible**. Es considera com a bon control un TRT $\geq 65\%$ calculat pel mètode de Rosendaal i un TRT $\geq 60\%$ calculat pel mètode directe.



OBJECTIU TERAPÈUTIC = INR 2-3



Dosificació i seguiment dels AVK

- ✓ Abans d'iniciar un AVK es recomana disposar d'una analítica recent amb hemograma, funció renal, funció hepàtica i proves de coagulació.
- ✓ En general es recomana emprar d'inici **dosis diàries properes a la dosi habitual de manteniment** (2-3 mg/dia d'acenocumarol i 5 mg/dia de warfarina).
- ✓ En pacients d'edat molt avançada, problemes de desnutrició o malaltia hepàtica significativa es recomana iniciar el tractament amb dosis més baixes.
- ✓ No s'han d'utilitzar dosis de càrrega.

	Pacients < 80 anys	Pacients > 80 anys, desnutrició o malaltia hepàtica significativa
Acenocumarol	2-3 mg x 3 dies Control INR: 4t dia (després de 3 preses)	2 mg x 3 dies Control INR: 4t dia (després de 3 preses)
	Segon control d'INR: 3-4 dies si primer control fora del rang terapèutic*, 6-8 dies si primer control dins del rang terapèutic*	
Warfarina	5 mg x 4 dies Control INR: 5è dia (després de 4 preses)	2,5 mg x 4 dies Control INR: 5è dia (després de 4 preses)
	Segon control d'INR: 5 dies si primer control fora del rang terapèutic*, 6-8 dies si primer control dins del rang terapèutic*	

Exemple de pauta d'inici amb els AVK

**L'objectiu terapèutic és assolir valors d'INR entre 2 i 3 (en pacients amb FA portadors de vàlvules mecàniques, entre 2,5 i 3,5).*

Dosificació i seguiment dels AVK

- ✓ La dosi dels AVK s'ha d'ajustar en funció dels controls d'INR fins a trobar la **dosi total setmanal (DTS)** adequada.
- ✓ Quan s'ha assolit una dosi estable en general es recomana realitzar els controls **cada 4 setmanes**. En casos seleccionats es pot valorar ampliar el termini a 6 setmanes.
- ✓ Davant d'una determinació d'INR fora del rang terapèutic s'ha de **buscar si existeix una causa externa que ho justifiqui** (interaccions, processos patològics intercurrents, canvis en la dieta, ingesta d'alcohol o errors de dosificació).
- ✓ Generalment no es recomana administrar vitamina K si no hi ha hemorràgia, excepte si $INR \geq 8$ (dosis baixes de 2-3 mg per via oral).



Resultat INR	Ajust de dosi	Següent control INR
< 1,5	Augmentar la DTS un 20%	7 dies
1,5-1,9	Augmentar la DTS un 10%	10-14 dies
2-3	Mantenir la mateixa DTS	28-(42) dies
3,1-4,9	Disminuir la DTS un 10%	14 dies
5-7,9	Suspendre una dosi i disminuir la DTS un 20% No es recomana administrar vitamina K si no hi ha hemorràgia.	7 dies
≥ 8	Stop AVK. Reiniciar quan $INR < 5$ i disminuir la DTS un 20% Es recomana administrar 2-3 mg de vitamina K per via oral.	24-(48) hores

Exemple de pauta d'ajust de dosi dels AVK en funció de l'INR

ANTICOAGULANTS ORALS DIRECTES (ACOD)

Característiques rellevants dels ACOD

Anàlisi agregada dels estudis **no diferències en la taxa d'ictus isquèmics ni en la d'hemorràgies majors amb els ACOD respecte a warfarina ben controlada (TRT 58-68%) amb una mitjana de seguiment 2,2 anys**

ACOD menys hemorràgies intracranials: 0,8% reducció absoluta NNH 132

ACOD més hemorràgies gastrointestinals: 0,5% augment absolut NNH 185

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Dosi recomanada	150 mg/12 hores	20 mg/dia	5 mg/12 hores	60 mg/dia
	110 mg/12 hores	15 mg/dia	2,5 mg/12 hores	30 mg/dia
Dosi reduïda recomanada només per a <u>pacients seleccionats</u>	Edat ≥ 80 anys	FGe 15-49 ml/min [†]	FGe 15-29 ml/min [†]	FGe 15-50 ml/min [†]
	Ús concomitant de verapamil			Pes ≤ 60 kg
	Valorar segons el risc TE i hemorràgic si cal ajustar en: 75-79 anys, FGe 30-49 ml/min [†] , pacients d'alt risc hemorràgic (especialment GI*).		Dues de les característiques següents: ≥ 80 anys, ≤ 60 kg, Cr ≥ 1,5 mg/dl (≥ 133 µmol/l)	Ús concomitant d'inhibidors gp-P (ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazole)



Cr: creatinina sèrica; FGe: filtrat glomerular estimat; TE: tromboembòlic.

*Pacients amb gastritis, esofagitis o reflux gastroesofàgic.

[†]Les dades en pacients amb FGe 15-30 ml/min són limitades, per la qual cosa es recomana precaució.

Seguiment dels ACOD

- ✓ Cal fer èmfasi en la **importància de l'adherència** ja que els ACOD tenen una durada de l'efecte més curta que els AVK i l'oblit de dosis o deixar-lo de prendre pot ocasionar una disminució ràpida de l'efectivitat.
- ✓ Es recomana **monitorar la funció renal de forma periòdica** per detectar canvis i ajustar si cal la dosi de l'ACOD. S'ha de controlar **almenys de forma anual** i més freqüentment en pacients amb malaltia renal crònica, edat molt avançada, múltiples comorbiditats o si se sospita que pot haver empitjorat.
- ✓ Per valorar la funció renal en pacients de pes baix, obesos i en els d'edat molt avançada es recomana **adaptar el resultat que proporciona el laboratori** (ml/min/1,73 m²) a la superfície corporal real del pacient o calcular l'aclariment de creatinina amb la fórmula de Cockcroft-Gault.

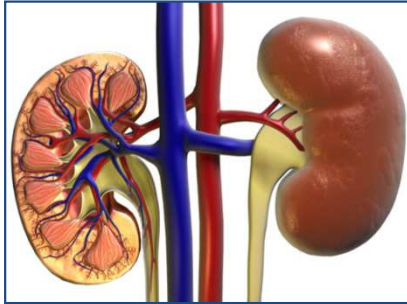


RECORDA:

- Rivaroxaban s'ha de prendre amb aliments.
- Les càpsules de dabigatran no es poden obrir ni administrar per sonda nasogàstrica.

ÚS DE L'ANTICOAGULACIÓ ORAL EN SITUACIONS ESPECIALS

Malaltia renal crònica



- **Pacients amb FA i malaltia renal crònica:** risc augmentat de patir esdeveniments tromboembòlics i també més risc d'hemorràgia durant el tractament amb anticoagulants orals.
- El risc de complicacions augmenta a mesura que disminueix el filtrat glomerular.
- **Pacients amb FGe < 15 ml/min o en hemodiàlisi:** valorar individualment la necessitat de tractament anticoagulant oral.

ANTAGONISTES DE LA VITAMINA K (AVK)

- ✓ Els AVK es poden utilitzar en pacients amb qualsevol grau de malaltia renal.
- ✓ La disminució de la funció renal i les seves conseqüències a nivell sistèmic ocasionen una variabilitat dels valors d'INR més elevada → es recomana un **seguiment més estret de l'INR**.



Malaltia renal crònica

ANTICOAGULANTS ORALS DIRECTES (ACOD)

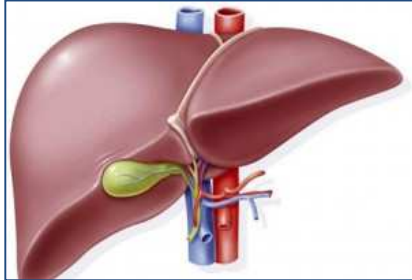
- ✓ Tots els ACOD s'excreten per via renal (dabigatran > edoxaban > rivaroxaban > apixaban).
- ✓ **Dabigatran** està **contraindicat** en pacients amb **insuficiència renal greu** (< 30 ml/min) i cal tenir precaució en insuficiència renal moderada (30-49 ml/min).
- ✓ **Rivaroxaban, apixaban i edoxaban** es poden utilitzar en la insuficiència renal greu (< 30 ml/min) però amb precaució perquè les **dades** són molt **limitades**.
- ✓ **No** s'han d'utilitzar en **insuficiència renal avançada** (< 15 ml/min) o en l'**hemodiàlisi**.

Filtrat glomerular estimat	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
≥ 50 ml/min	150 mg/12 hores* Si ≥ 80 anys i/o verapamil: 110 mg/12 hores	20 mg/dia	5 mg/12 hores o 2,5 mg/12 hores si dues de les	60 mg/dia Si pes ≤ 60 kg i/o inhibidors potents de la gp-P: 30 mg/dia
30-49 ml/min	150 mg/12 hores o 110 mg/12 hores** Si ≥ 80 anys i/o verapamil: 110 mg/12 hores	15 mg/dia	característiques següents [≥ 80 anys, pes ≤ 60 kg, Cr ≥ 1,5 mg/dl o 133 µmol/L]	30 mg/dia
15-29 ml/min	Contraïndicat	15 mg/dia	2,5 mg/12 hores	30 mg/dia
< 15 ml/min	Contraïndicat	No recomanat	No recomanat	No recomanat
Hemodiàlisi	Contraïndicat	No recomanat	No recomanat	No recomanat

*En pacients de 75-79 anys o d'alt risc hemorràgic (especialment gastrointestinal) cal valorar ajustar a 110 mg/12 hores segons el risc tromboembòlic i hemorràgic de cada pacient.

**Valorar la dosi més adequada en funció del risc tromboembòlic i hemorràgic de cada pacient.

Malaltia hepàtica



- **Malaltia hepàtica avançada:** augment del risc hemorràgic i del risc tromboembòlic.
- **Contraindicació de l'anticoagulació oral:** pacients amb hepatopatia associada a coagulopatia amb risc clínicament rellevant d'hemorràgia.
- **Precaució de l'anticoagulació oral:** cirrosi hepàtica amb hipertensió portal pel risc de sagnat per varicoses esofàgiques (el risc es minimitza si s'instaura tractament profilàctic).

ANTAGONISTES DE LA VITAMINA K (AVK)

- ✓ Els AVK es poden utilitzar en pacients amb qualsevol grau de malaltia hepàtica.
- ✓ L'alteració de la funció hepàtica ocasiona una variabilitat més elevada dels valors d'INR → es recomana un **seguiment més estret de l'INR**.
- ✓ El maneig dels pacients amb INR basal alterat és complex → es recomana seguiment per part d'un especialista en hematologia.



Malaltia hepàtica

ANTICOAGULANTS ORALS DIRECTES (ACOD)

✓ L'evidència d'ús dels ACOD en pacients amb cirrosi hepàtica o amb elevació significativa dels enzims hepàtics **és limitada**.

Grau d'afectació hepàtica	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Lleu Child-Pugh A (5-6 punts)	Precaució, no requereix ajust de la dosi	Precaució, no requereix ajust de la dosi	Precaució, no requereix ajust de la dosi	Precaució, no requereix ajust de la dosi
Moderada Child-Pugh B (7-9 punts)		Contraindicat		
Greu Child-Pugh C (10-15 punts)	Contraindicat	Contraindicat	No recomanat	No recomanat



Pacients d'edat molt avançada pluripatològics i amb discapacitat

- ✓ Els riscos tromboembòlic i hemorràgic s'incrementen amb l'edat. En general, el risc de patir esdeveniments tromboembòlics excedeix el risc d'hemorràgia del TAO.
- ✓ **No** s'han d'utilitzar els **antiagregants** com a alternativa als anticoagulants orals.
- ✓ El **risc augmentat de caigudes** no és un motiu per no realitzar TAO, excepte en pacients amb trastorns greus de la marxa i/o caigudes molt freqüents no controlables. Es recomana realitzar intervencions per minimitzar el risc de caigudes.
- ✓ La **presència de deteriorament cognitiu o demència** no és una contraindicació per l'anticoagulació oral. No obstant això, cal tenir en compte la situació clínica i assegurar que el pacient disposa de supervisió per garantir l'adherència i una administració correcta del tractament.
- ✓ Es pot valorar la retirada del TAO en pacients en els quals, pel seu estat i esperança de vida, no es consideren adequats els tractaments preventius. La decisió de retirar el tractament s'ha de fer de manera individualitzada i mitjançant un consens explícit entre els professionals sanitaris, el pacient i la seva família i cuidadors.

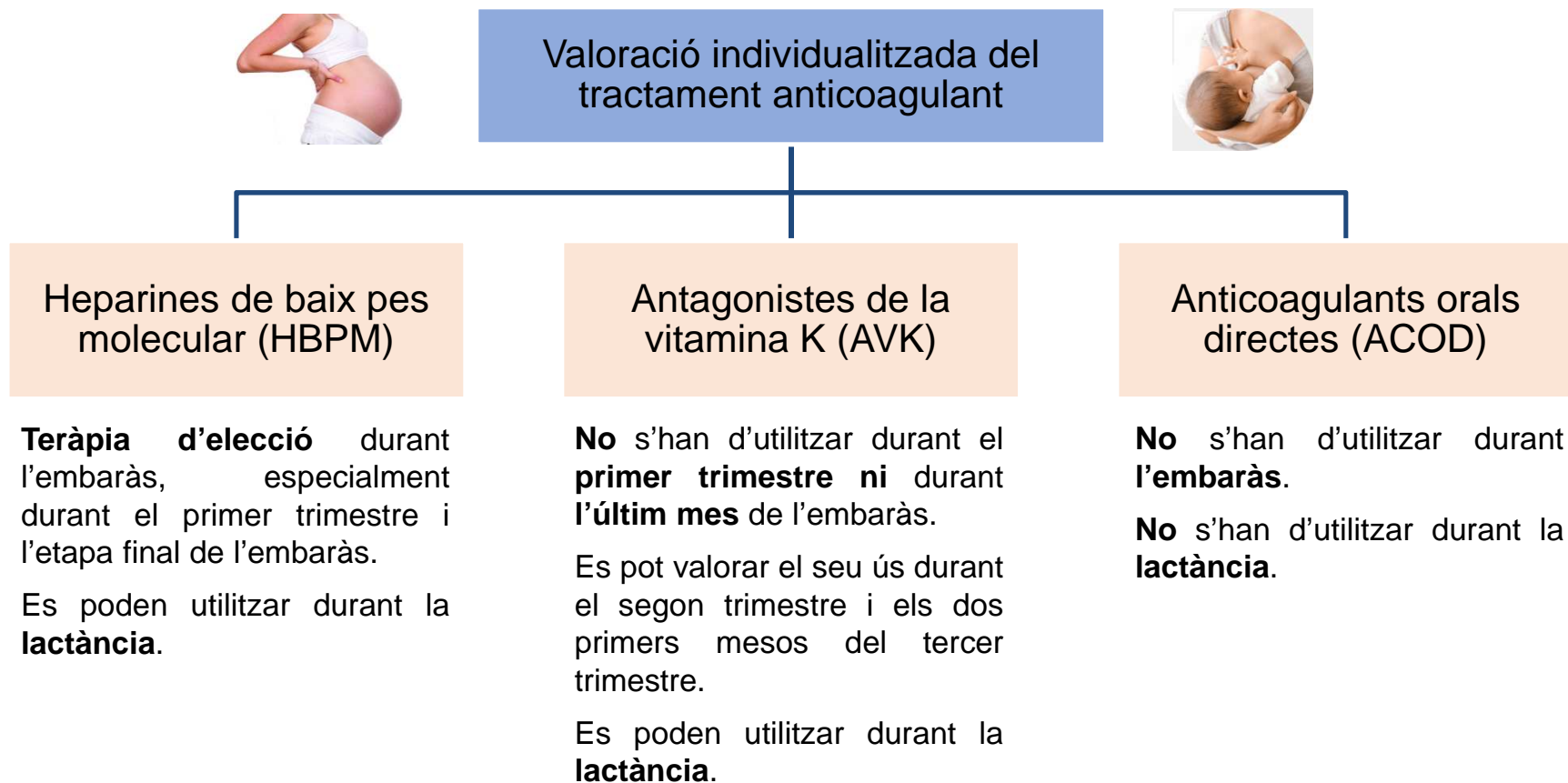


PACIENTS COMPLEXOS AMB INFORMACIÓ LIMITADA SOBRE
ELS BENEFICIS I ELS RISCOS DEL TAO

→ **INDIVIDUALITZAR** LES DECISIONS

Embaràs i lactància

- ✓ L'FA augmenta el risc de complicacions per a la mare i el fetus → els embarassos en dones amb FA s'han de tractar com de **risc alt** i requereixen d'un seguiment conjunt entre tots els especialistes implicats.



Cardioversió

- ✓ Tractament de **control del ritme** per restablir el ritme sinusal i millorar la simptomatologia.
- ✓ **Diferents estratègies:** elèctrica i/o farmacològica.
- ✓ Comporta un **risc tromboembòlic inherent** que es redueix substancialment si es realitza un tractament anticoagulant adequat.

Anticoagulació
abans del
procediment

Cardioversió

Anticoagulació
després del
procediment

FA > 48 hores o durada desconeguda: cardioversió diferida amb anticoagulació efectiva un mínim de 3 setmanes (alternativa: cardioversió precoç amb ETE)

FA ≤ 48 hores: cardioversió precoç (seguir protocols de cada centre)



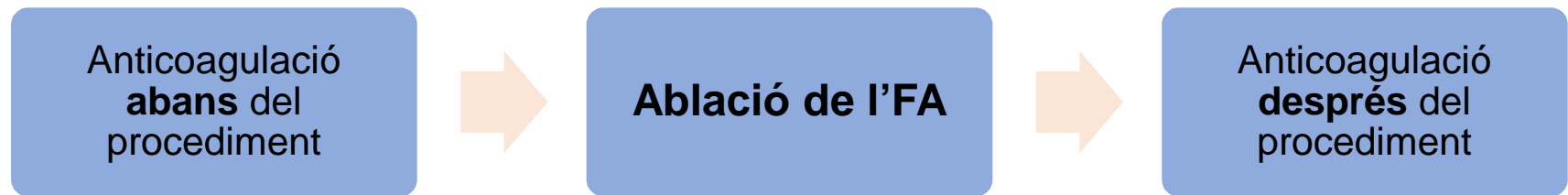
Cardioversió efectiva: mantenir l'anticoagulació durant 4 setmanes. Posteriorment valorar segons CHA₂DS₂-VASc

Cardioversió no efectiva: valorar anticoagulació segons CHA₂DS₂-VASc

ETE: ecografia transesofàgica

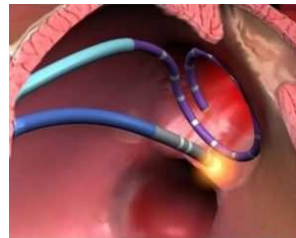
Ablació de l'FA per catèter

- ✓ Tractament de **control del ritme** per restablir el ritme sinusal i millorar la simptomatologia per a pacients simptomàtics amb intolerància o manca de resposta al tractament antiarrítmic.
- ✓ S'ha de realitzar en centres especialitzats amb expertesa en la tècnica.
- ✓ Comporta un **risc tromboembòlic inherent** que es redueix substancialment si es realitza un tractament anticoagulant adequat.



Anticoagulació efectiva amb AVK o ACOD durant un mínim de 3 setmanes en pacients amb CHA₂DS₂-VASc ≥ 2

Se solen recomanar pautes ininterrompudes, si bé amb els ACOD es pot valorar ometre una o dues dosis abans del procediment



Mantenir l'anticoagulació durant 8 setmanes. Posteriorment valorar segons CHA₂DS₂-VASc

Rivaroxaban, dabigatran i apixaban són els ACOD que disposen d'estudis específics en aquesta situació.

Malaltia arterial coronària en pacients amb FA



- ✓ **Teràpia triple antitrombòtica:** anticoagulant oral (AVK o ACOD) + AAS + clopidogrel
- ✓ **Teràpia doble antitrombòtica:** anticoagulant oral (AVK o ACOD) + antiagregant (inhibidor P2Y12 – clopidogrel, prasugrel o ticagrelor – o AAS)
- ✓ **Teràpia doble antiagregant:** inhibidor P2Y12 (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) + AAS

- ✓ La **combinació** de l'anticoagulació oral amb el tractament antiagregant **augmenta el risc de complicacions hemorràgiques**, especialment la teràpia triple antitrombòtica.
- ✓ S'ha d'evitar associar anticoagulants orals i antiagregants en pacients sense indicació clara per a l'antiagregació.
- ✓ Es recomana **limitar la durada de la teràpia triple** antitrombòtica amb un anticoagulant oral i dos antiagregants al temps mínim necessari.
- ✓ Està indicat combinar tractament anticoagulant i antiagregant en pacients amb FA que pateixen una síndrome coronària aguda (**SCA**) o si requereixen una intervenció coronària percutània (**ICP**) amb implantació d'*stent*.

Rivaroxaban i dabigatran són els ACOD que disposen d'estudis específics en aquesta situació.

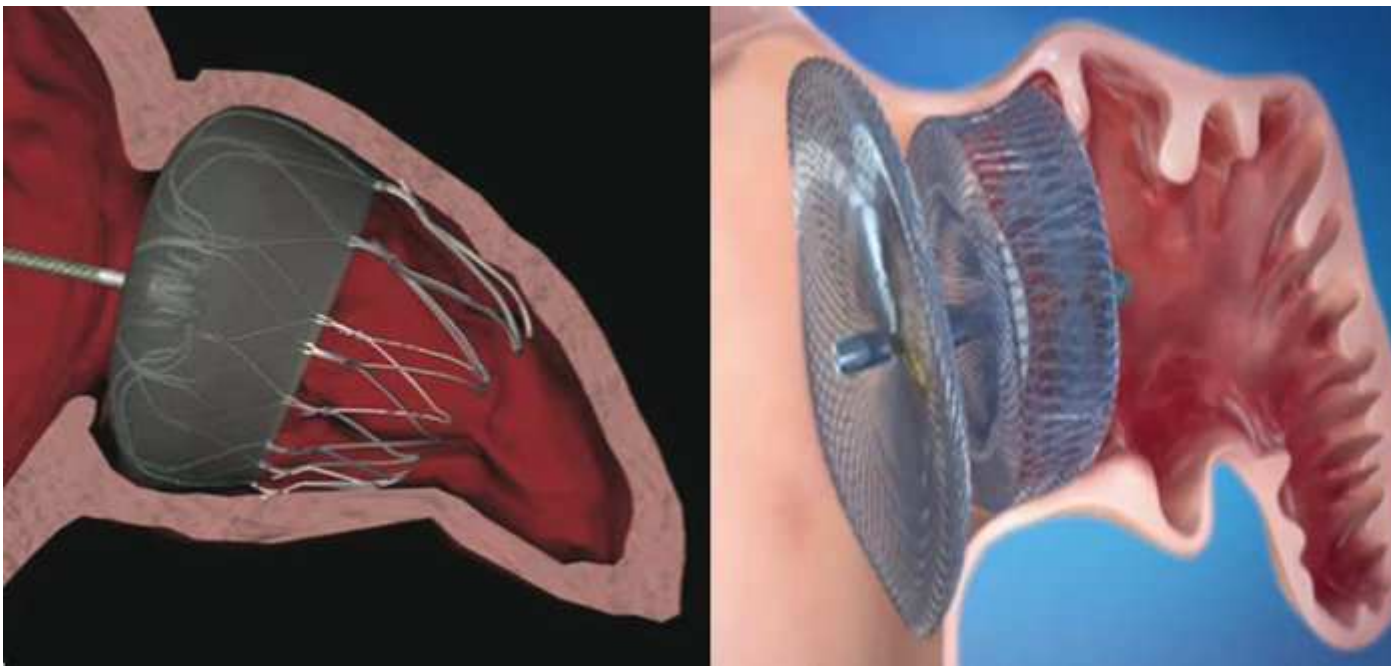
Malaltia arterial coronària en pacients amb FA

Pacients tractats amb anticoagulants orals que pateixen una SCA i/o són sotmesos a una ICP amb col·locació d'*stents*:

- ✓ Plantejar **teràpia triple antitrombòtica**. **Individualitzar durada** segons risc isquèmic i hemorràgic. Posteriorment, suspendre un antiagregant i fer teràpia doble antitrombòtica.
- ✓ Valorar **teràpia doble antitrombòtica** com una **alternativa** a la triple en funció del risc isquèmic i hemorràgic del pacient.
- ✓ Com a norma general, **suspendre l'antiagregació** i **mantenir només l'anticoagulant oral en monoteràpia en pacients estables** (≥ 1 any sense esdeveniments coronaris).
- ✓ Utilitzar dosis baixes d'AAS (≤ 100 mg).
- ✓ **No** recomanats **ticagrelor i prasugrel** en la **teràpia triple antitrombòtica** amb el TAO i AAS.
- ✓ AVK: si és possible, mantenir valors d'INR entre 2 i 2,5 en la teràpia triple antitrombòtica.
- ✓ ACOD: usar les dosis indicades a la fitxa tècnica per l'FA i seguir les recomanacions estàndard d'ajust de la dosi.
- ✓ Valorar ús d'inhibidors de la bomba de protons (**IBP**), sobretot en la teràpia triple antitrombòtica.



Per a la majoria de pacients, s'ha de suspendre l'antiagregació quan el pacient està estable (normalment després de 12 mesos) i mantenir el TAO en monoteràpia.

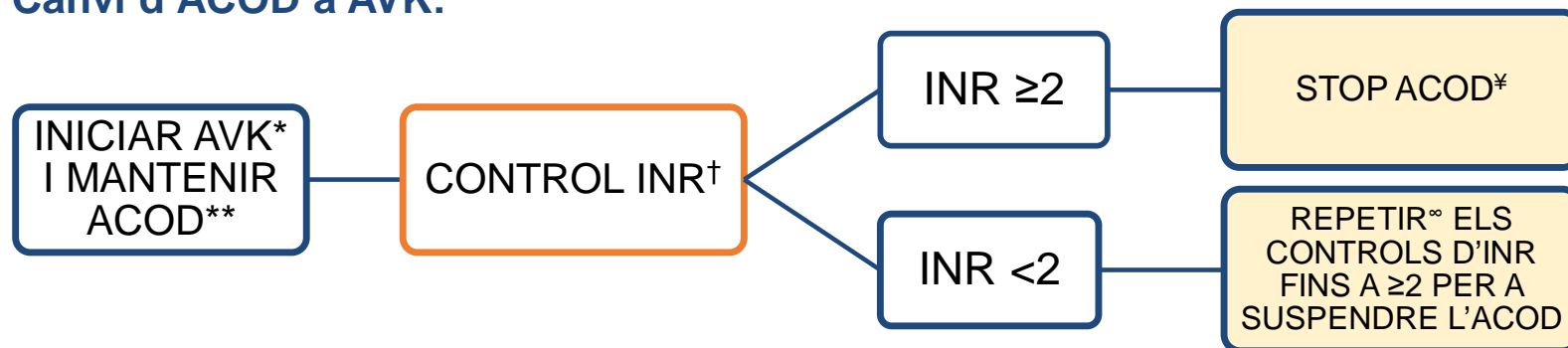


ASPECTES DE MANEIG PRÀCTIC DELS ANTICOAGULANTS ORALS

Intercanvi entre anticoagulants

- ✓ La **transició entre anticoagulants** és una **situació de risc**, atès que si no es realitza de forma adequada, augmenta la probabilitat de complicacions tromboembòliques i hemorràgiques.
- ✓ Quan es decideix canviar el tractament anticoagulant d'un pacient, cal **seguir les recomanacions d'intercanvi**.
- ✓ La **determinació de l'INR** té un paper clau quan es vol iniciar o suspendre un AVK. Cal tenir en compte que els ACOD poden influenciar els valors d'INR i, per tant, s'ha de mesurar just abans de la dosi d'ACOD següent.

Canvi d'ACOD a AVK:



*No s'han d'administrar dosis de càrrega ni amb acenocumarol ni amb warfarina.

**Per edoxaban, la fitxa tècnica recomana reduir la dosi a la meitat durant el període de transició.

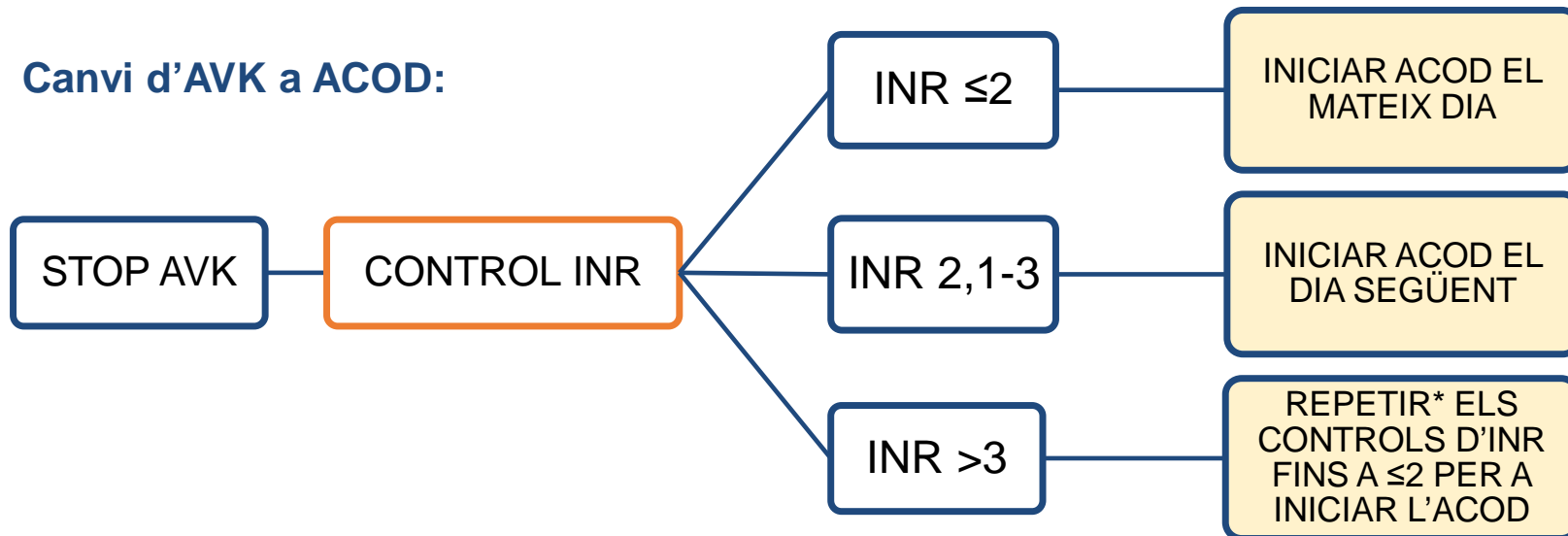
†Es recomana realitzar el primer control d'INR als 3-5 dies en funció de l'AVK iniciat. La determinació de l'INR s'ha de fer sempre abans de la dosi de l'ACOD.

‡Una vegada s'ha suspès l'ACOD, es recomana repetir el control d'INR 24 hores després de l'última presa de l'ACOD.

∞Es recomana repetir el control a les 24-48 hores.

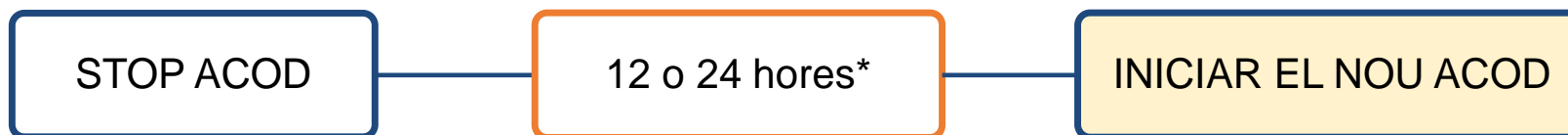
Intercanvi entre anticoagulants

Canvi d'AVK a ACOD:



*La decisió de quan repetir el control d'INR depèn del valor obtingut i de l'AVK utilitzat. Tanmateix, en general es recomana repetir el control a les 24-48 hores.

Canvi d'ACOD a ACOD:



* En funció de la posologia de l'ACOD que estigués prenent el pacient. Si per la situació del pacient s'espera que les concentracions plasmàtiques de l'ACOD siguin més altes de les esperades, per exemple, per empitjorament de la funció renal, es recomana valorar ampliar l'interval per iniciar el nou ACOD.

Errors de dosificació: oblit de dosis

Com a norma general, la dosi oblidada s'ha de **prendre el més aviat possible** i **no s'ha de duplicar la dosi** per recuperar preses oblidades.

ACOD administració c/12 hores (dabigatran i apixaban)

Prendre la dosi fins a 6 hores abans de la presa següent programada.

Si passen més de 6 hores des de l'oblit, ometre la presa i seguir amb la pauta habitual.

ACOD administració c/24 hores (rivaroxaban i edoxaban)

Prendre la dosi fins a 12 hores abans de la presa següent programada.

Si passen més de 12 hores des de l'oblit, ometre la presa i seguir amb la pauta habitual.



AVK (acenocumarol i warfarina)

Prendre la dosi oblidada si se n'adona de l'oblit el mateix dia.

No prendre la dosi oblidada i anotar l'oblit per comunicar-ho a la visita de control d'INR si se n'adona de l'oblit el dia següent.



Interaccions farmacològiques i aliments

ANTAGONISTES DE LA VITAMINA K

- ✓ L'**alimentació** pot influir en l'efecte anticoagulant dels AVK, principalment per la ingesta de vitamina K present en molts aliments (parts verdes de les verdures).
- ✓ Es recomana mantenir una **dieta** saludable, **equilibrada i relativament constant**.
- ✓ S'ha d'advertir als pacients que, si tenen intenció d'iniciar una dieta, avisin al seu metge atès que pot afectar el grau de control de l'anticoagulació.
- ✓ Els AVK també interaccionen amb **productes d'herbolari i fitoteràpia**. De manera general, es recomana **evitar-los** en la mesura del possible.
- ✓ Els AVK interaccionen amb **molts medicaments**. A nivell pràctic s'ha d'assumir que qualsevol medicament pot interaccionar, en major o menor mesura, amb els AVK i, per tant, en cas d'introducció, retirada o modificació de la dosi d'un medicament es recomana un control clínic i un **monitoratge de l'INR més freqüent**.



Informació d'interès interaccions AVK

Aliments risc en vitamina K: cols de Brussel·les, la remolatxa, les fulles de la mostassa, el bròquil, la col, la col verda, els espinacs o el julivert; i en menor mesura en altres aliments com els espàrrecs, els pèsols, la pastanaga, la coliflor, l'api, l'endívia, l'enciam, les faves, l'alvocat, el te verd i els cogombres

Fitoteràpia	Probabilitat d'interacció	Efecte sobre la coagulació	Gravetat
Nabiu de grua	Molt probable	Potenciació	Alta
Soja	Molt probable	Inhibició	Moderada
Hipèric	Molt probable	Inhibició	Alta
Danshen (sàlvia)	Molt probable	Inhibició	Moderada
Coenzim Q10	Probable	Inhibició	Baixa
Angèlica de la Xina	Probable	Potenciació	Moderada
Gingebre	Probable	Potenciació	Moderada
Camamilla	Possible	Potenciació	Alta
Chitosan	Possible	Potenciació	Moderada
Cànnabis	Possible	Potenciació	Alta
Harpagòfit (urpa del dimoni)	Possible	Potenciació	Moderada
Ginkgo biloba	Possible	Potenciació	Alta
All*	Possible	Potenciació	Alta
Ginseng	Possible	Inhibició	Moderada
Aranja	Possible	Potenciació	Alta
Te verd	Possible	Inhibició	Moderada
Arç negre	Possible	Potenciació	Alta

Annex 3. Interaccions dels AVK

Taula 19. Interaccions dels AVK amb fàrmacs per al control de la freqüència cardíaca i del ritme.

	INR	Consideracions
Amiodarona	↑	Vigilància de l'INR. Pot ser necessari reduir gradualment la dosi de l'AVK fins al 30-50%. La interacció pot tardar a aparèixer i pot durar fins a algunes setmanes després de suspendre l'amiodarona.
Betablocadors		Per a la majoria de betablocadors no s'espera que hi hagi interacció rellevant. Amb propranolol s'han descrit casos d'augment de l'INR, especialment amb la warfarina, per la qual cosa es recomana vigilar l'INR.
Digoxina		No s'espera que hi hagi interacció rellevant.
Diltiazem		No s'espera que hi hagi interacció rellevant.
Disopiramida	↑ (o ↓)	Vigilància de l'INR. Interacció poc estudiada.
Dronedarona	↑	Vigilància de l'INR. S'han descrit elevacions significatives de l'INR després d'iniciar l'AVK.
Flecainida		No s'espera que hi hagi interacció rellevant.
Propafenona	↑	Vigilància de l'INR. S'espera que la interacció afecti més la warfarina.
Quinidina	↑	Vigilància de l'INR.
Verapamil		No s'espera que hi hagi interacció rellevant.

A continuació es detallen les interaccions més rellevants dels AVK. No obstant això, atès que els AVK **interaccionen amb molts més fàrmacs**, es recomana un control clínic i un monitoratge de l'INR més freqüent quan s'inicia, es retira o es modifica la dosi de qualsevol altre medicament.

Taula 20. Altres interaccions rellevants dels AVK.

	INR	Consideracions
Antibiòtics		
Macròlids	↑	Vigilància de l'INR. S'espera que la interacció sigui més pronunciada amb eritromicina i claritromicina. No sembla que hi hagi interacció amb espiramicina.
Metronidazole	↑	Vigilància de l'INR. Valorar tractament alternatiu si és possible. Pot ser necessari reduir la dosi de l'AVK fins al 30-35%.
Quinolones	↑	Vigilància de l'INR.
Rifampicina	↓	Vigilància de l'INR. La reducció en l'exposició a AVK (sobretot warfarina) pot ser molt rellevant i requerir augmentos significatius de la dosi.
Sulfonamides	↑	Vigilància de l'INR. Valorar tractament alternatiu si és possible. Cal recordar que el cotrimoxazole és una sulfonamida.
Tetraciclins	↑	Vigilància de l'INR. S'espera que la interacció sigui més intensa amb la warfarina.
Antidepressius		
IRSN	- o ↑	Interacció mixta, per l'efecte antiplaquetari dels IRSRS i pel possible augment de l'INR via interacció farmacocinètica. Es recomana vigilar l'INR.
ISRS	- o ↑	Interacció mixta, per l'efecte antiplaquetari dels IRSRS i pel possible augment de l'INR via interacció farmacocinètica. Es recomana vigilar l'INR.
Vortioxetina	- o ↑	Interacció mixta, per l'efecte antiplaquetari dels IRSRS i pel possible augment de l'INR via interacció farmacocinètica. Es recomana vigilar l'INR.
Antiepilèptics		
Carbamazepina	↓	Vigilància de l'INR. Pot ser necessari augmentar gradualment la dosi de l'AVK fins al 50-100%. La interacció pot tardar a aparèixer i durar fins setmanes després de suspendre la carbamazepina.

Interaccions farmacològiques i aliments

ANTICOAGULANTS ORALS DIRECTES

- ✓ Es recomana prendre el **rivaroxaban** conjuntament **amb els aliments**. La resta d'ACOD no es veuen afectats per la ingesta d'aliments.
- ✓ Cal tenir sempre en compte les **interaccions** en pacients tractats amb ACOD perquè, tot i que tenen un perfil més favorable que els AVK, no n'estan exempts.
- ✓ Tots els ACOD són substrats de la **glicoproteïna P** (gp-P) intestinal. A més, rivaroxaban i apixaban tenen metabolisme a través del **CYP3A4**. Per tant, poden interaccionar amb inductors i inhibidors d'aquestes vies (interaccions farmacocinètiques).
- ✓ Igual que amb els AVK, també poden interaccionar amb **fàrmacs que augmenten el risc d'hemorràgia** (antiagregants, AINES, antidepressius ISRS, etc.).



Informació d'interès interaccions ACOD

Annex 4. Interaccions dels ACOD

Dabigatran: interaccions rellevants amb inductors i inhibidors de la **gp-P**. No presenta interaccions a nivell del CYP 3A4.

Rivaroxaban: interaccions rellevants amb inductors i inhibidors del CYP 3A4 i de la **gp-P**. Els fàrmacs que afecten només una de les vies (CYP 3A4 o gp-P) alteren les concentracions plasmàtiques de rivaroxaban en un grau més baix.

Apixaban: interaccions rellevants amb inductors i inhibidors del CYP 3A4 i de la **gp-P**. Els fàrmacs que afecten només una de les vies (CYP 3A4 o gp-P) alteren les concentracions plasmàtiques d'apixaban en un grau més baix.

Edoxaban: interaccions rellevants amb inductors i inhibidors de la **gp-P**. No presenta interaccions rellevants a nivell del CYP 3A4. Els fàrmacs que augmenten el buidat gàstric i la motilitat intestinal poden disminuir l'absorció d'edoxaban.

Per a fàrmacs que afecten només la gp-P, s'ha de tenir en compte que la interacció és més rellevant per a dabigatran i edoxaban que per a rivaroxaban i apixaban.

Taula 21. Interaccions dels ACOD amb fàrmacs per al control de la freqüència cardíaca i del ritme.

	Mecanisme	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Amiodarona*	Inhibició de la gp-P; augment de les Cp dels ACOD				
Betablocadors**	-				
Digoxina	-				
Diltiazem	Inhibició moderada del CYP 3A4; possible augment de les Cp dels ACOD		IT		
Disopiràmida	-				
Dronedarona	Inhibició de la gp-P i inhibició moderada del CYP 3A4; augment de les Cp dels ACOD		IT	IT*	Ajustar la dosi a 30 mg/dia
Flecainida	-				
Propafenona	Inhibició de la gp-P, tot i que en menor magnitud; possible augment de les Cp dels ACOD	IT			IT
Quinidina	Inhibició de la gp-P; augment de les Cp dels ACOD		IT	IT	
Verapamil	Inhibició de la gp-P i inhibició moderada del CYP 3A4; augment de les Cp dels ACOD	Ajustar la dosi a 110 mg/12 h	IT	IT	

Color vermell: associació contraindicada o no recomanada. **Color taronja:** requereix ajustament de la dosi. **Color groc:** es recomana precaució i un seguiment més estret del pacient, especialment en els pacients amb més risc d'hemorràgia com els que presenten IR (en general no s'ha d'ajustar la dosi de l'ACOD). **Color verd:** no interacció.

Simeprevir	Inhibició moderada de la gp-P; augment de les Cp dels ACOD	IT	IT	IT	IT
Sofosbuvir/velpatasvir	Inhibició moderada de la gp-P; augment de les Cp dels ACOD	IT	IT	IT	IT
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Inhibició de la gp-P; augment de les Cp dels ACOD		IT	IT	
Inhibidors de la proteasa del VIH (darunavir, atazanavir, lopinavir, saquinavir, indinavir, ritonavir)	Inhibició de la gp-P i inhibició potent del CYP 3A4; augment de les Cp dels ACOD	*			
Fàrmacs cardiovasculars					
Altres anticoagulants	Potenciació del risc d'hemorràgia				
Antiagregants (vegeu també el ticagrelor)	Potenciació del risc d'hemorràgia				
Lovastatina	Possible inhibició de la gp-P; possible augment de les Cp dels ACOD	**			
Ranolazina	Inhibició de la gp-P; augment de les Cp dels ACOD	IT	IT	IT	IT
Simvastatina	Possible inhibició de la gp-P; possible augment de les Cp dels ACOD	**			
Ticagrelor	Inhibició lleu de la gp-P; augment de les Cp dels ACOD. Potenciació del risc d'hemorràgia	Administrar la dosi de càrrega de ticagrelor 2 hores després del dabigatran			
Fàrmacs oncològics					
Crizotinib	Possible inhibició de la gp-P i inhibició moderada del CYP 3A4; augment de les Cp dels ACOD	IT	IT	IT	IT
Dabrafenib	Inducció moderada del CYP 3A4; descens de les Cp dels ACOD		IT	IT	
Enzalutamida	Possible inhibició o inducció de la gp-P i inducció potent del CYP 3A4; descens de les Cp dels ACOD substrats del CYP3A4	IT			IT
Ibrutinib	Possible inhibició de la gp-P; augment de les Cp dels ACOD. Potenciació risc hemorràgia. Risc d'FA				
Idelalisib	Inhibició potent del CYP 3A4; augment de les Cp dels ACOD		IT	IT	

Administració parenteral de fàrmacs i vacunes en pacients anticoagulats



- Administració intradèrmica
- Administració subcutània
- Administració intravenosa



- Administració intramuscular

Via intramuscular: en general **no recomanada**, utilitzar **només si no hi ha altres alternatives** → tenir en compte les precaucions següents:

- ✓ Lloc de punció recomanat: zona mitja del **deltoides**. Contraindicada la zona glútia.
- ✓ Volum d'administració: **inferior a 3 ml**. Si el volum és superior, cal fraccionar l'administració.
- ✓ Usar una **agulla fina** de diàmetre igual o inferior a 23 gauges.
- ✓ Si tractament amb AVK disposar d'un control d'INR previ (< 3). Si ACOD evitar la punció 1-6 hores després de la presa.
- ✓ Després de la injecció fer **compressió local** forta durant **3-5 minuts**.
- ✓ Vacunes: administrar-la segons la forma indicada pel fabricant a la fitxa tècnica.
- ✓ Fàrmacs depot: només si no alternatives perquè es requereix agulla de més diàmetre. Compressió 15-20 minuts després de l'administració.

Adherència

Adherència: fonamental amb qualsevol anticoagulant oral, crucial amb els ACOD → semivida d'eliminació i durada de l'efecte més curta que els AVK → efecte anticoagulant disminueix més ràpidament a l'ometre dosis → no controls de coagulació que dificulten detectar els pacients no adherents.

- ✓ Realitzar **educació sanitària** fent especial èmfasi en l'adherència.
- ✓ Implicar la **família i els cuidadors** perquè siguin conscients de la importància de l'adherència.
- ✓ Cal que **tots els professionals sanitaris** que intervenen en l'atenció del pacient reforcin el missatge de l'adherència.
- ✓ Poden ser útils **SPD** (no treure les càpsules de dabigatran del blíster) o aplicacions de mòbil que alertin al pacient de l'hora de la presa de la medicació.
- ✓ Els registres de dispensació de medicaments poden ser útils per identificar pacients no adherents.
- ✓ **No** hi ha **evidència** que els tractaments diaris millorin l'adherència respecte als que s'administren en més d'una presa al dia.
- ✓ En cas de manca d'adherència, implantar **estratègies ajustades a cada pacient** per millorar el problema.
- ✓ Si manca d'adherència reiterada tot i una correcta educació terapèutica, valorar canviar a un AVK.

SPD: sistema personalitzat de dosificació

MANEIG DE LES HEMORRÀGIES

Maneig de les hemorràgies



HEMORRÀGIES:
PRINCIPAL COMPLIACIÓ DEL
TRACTAMENT ANTICOAGULANT ORAL

Avaluar la
localització de
l'hemorràgia



Avaluar la
gravetat de
l'hemorràgia



Avaluar **signes vitals**; realitzar si cal
analítica amb hemograma, funció
renal i proves de coagulació; establir
l'hora de l'última presa de
l'anticoagulant; comprovar **medicació
concomitant** i altres **factores de risc**
d'hemorràgia

- ✓ Les recomanacions de maneig d'una hemorràgia varien en funció de la gravetat. Tanmateix, davant d'una hemorràgia, independentment de la gravetat, sempre s'ha de **valorar si existeix una causa subjacent**.

Maneig de les hemorràgies

Hemorràgies menors banals

Exemples: sagnats lleus per talls o rascades, equimosi, epistaxi lleu, gingivorràgia lleu, hiposfagma lleu, expectoració hemoptoica aïllada, etc.

HEMORRÀGIA MENOR BANAL

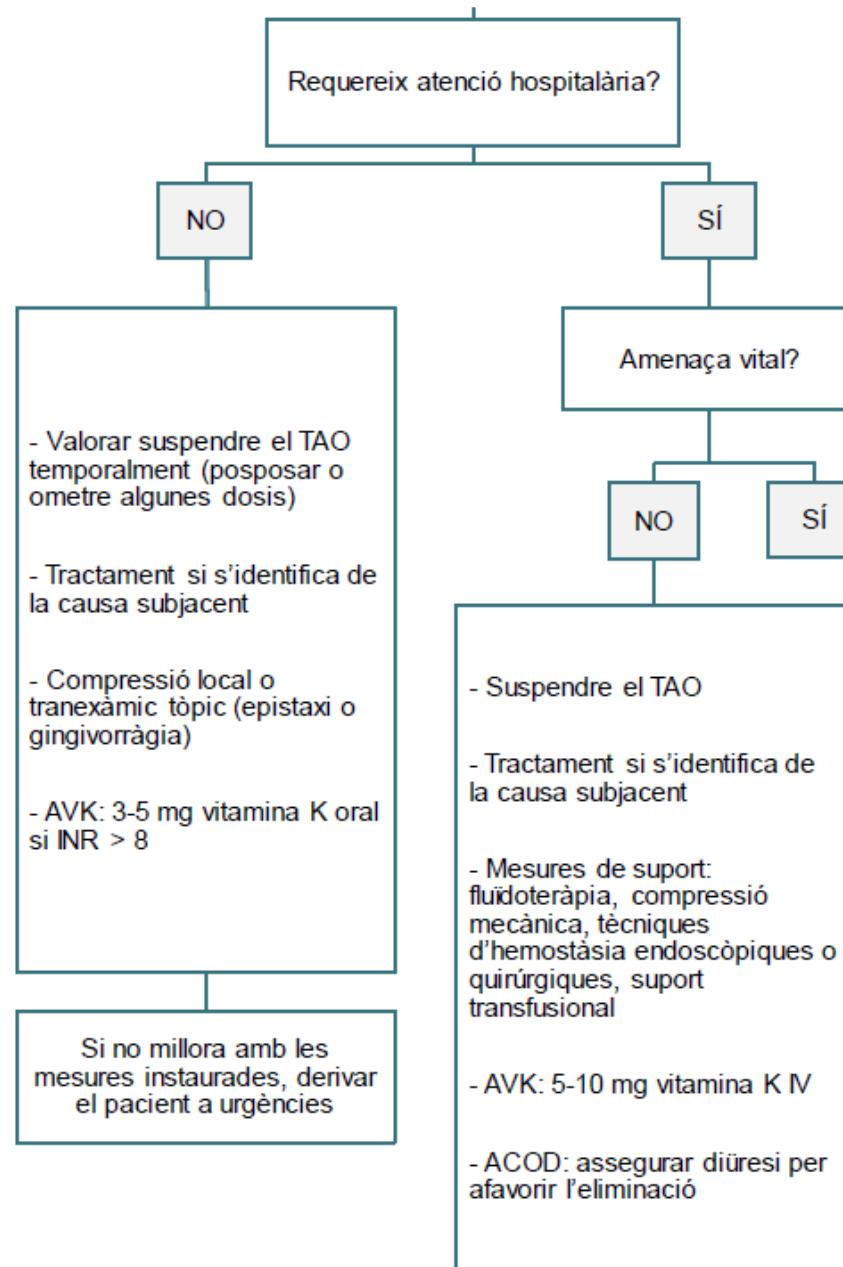
- No interrompre el TAO

- Generalment no requereixen tractament. Si cal, compressió local o tranexàmic tòpic (epistaxi o gingivorràgia)

- ✓ A l'iniciar el TAO s'ha d'advertir al pacient que poden aparèixer hemorràgies menors banals i que no s'ha d'interrompre el tractament amb anticoagulants orals sense consultar-ho amb el metge.
- ✓ Per minimitzar el risc d'aparició d'aquestes hemorràgies poden ser útils recomanacions com: evitar sequedat nasal, no mocar-se fort, evitar esforços com la maniobra de Valsalva o mantenir una higiene bucal i dental adequada.
- ✓ No solen requerir tractament i en general no es recomana interrompre el TAO.
- ✓ Es poden fer servir mesures de compressió local i, en cas d'epistaxi o gingivorràgia, utilitzar antifibrinolítics tòpics (ampul·les d'àcid tranexàmic).

Hemorràgies rellevants sense amenaça vital

Exemples: epistaxi recurrent o que requereix tractament, hematúria prolongada, metrorràgies, hematomes significatius en localitzacions no perilloses, hemorràgia gastrointestinal, etc.



Hemorràgies amb amenaça vital (majors o no majors) o simptomàtiques en localitzacions crítiques

Exemples: hemorràgia no controlada associada a inestabilitat hemodinàmica, hemorràgia intracranial, hemorràgia intramuscular amb síndrome compartimental, etc.

- Suspendre el TAO
- Tractament si s'identifica de la causa subjacent
- Mesures de suport: fluidoteràpia, compressió mecànica, tècniques d'hemostàsia endoscòpiques o quirúrgiques, suport transfusional
- AVK: 5-10 mg vitamina K IV + CCP
- Dabigatran: idarucizumab
- Rivaroxaban, apixaban, edoxaban: CCP



MANEIG PERIOPERATORI I PERIPROCEDIMENT

ORIGINAL ARTICLE

Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation

James D. Douketis, M.D., Alex C. Spyropoulos, M.D., Scott Kaatz, D.O., Richard C. Becker, M.D., Joseph A. Caprini, M.D., Andrew S. Dunn, M.D., David A. Garcia, M.D., Alan Jacobson, M.D., Amir K. Jaffer, M.D., M.B.A., David F. Kong, M.D., Sam Schulman, M.D., Ph.D., Alexander G.G. Turpie, M.B., *et al.*, for the BRIDGE Investigators*

[August 27, 2015](#) N Engl J Med 2015; 373:823-833

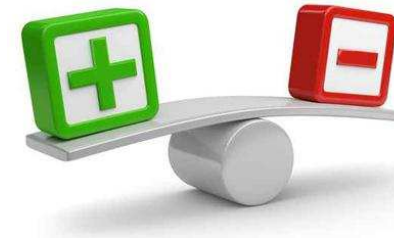
Rev Esp Cardiol. 2018;71(7):553-564

Artículo especial

Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENECA, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU

Intervencions i procediments programats

La decisió de mantenir o retirar el TAO, així com la pauta de retirada i de reinici de l'anticoagulació oral després del procediment, depèn principalment del **risc tromboembòlic del pacient** i del **risc hemorràgic del pacient i de la intervenció quirúrgica o procediment**.



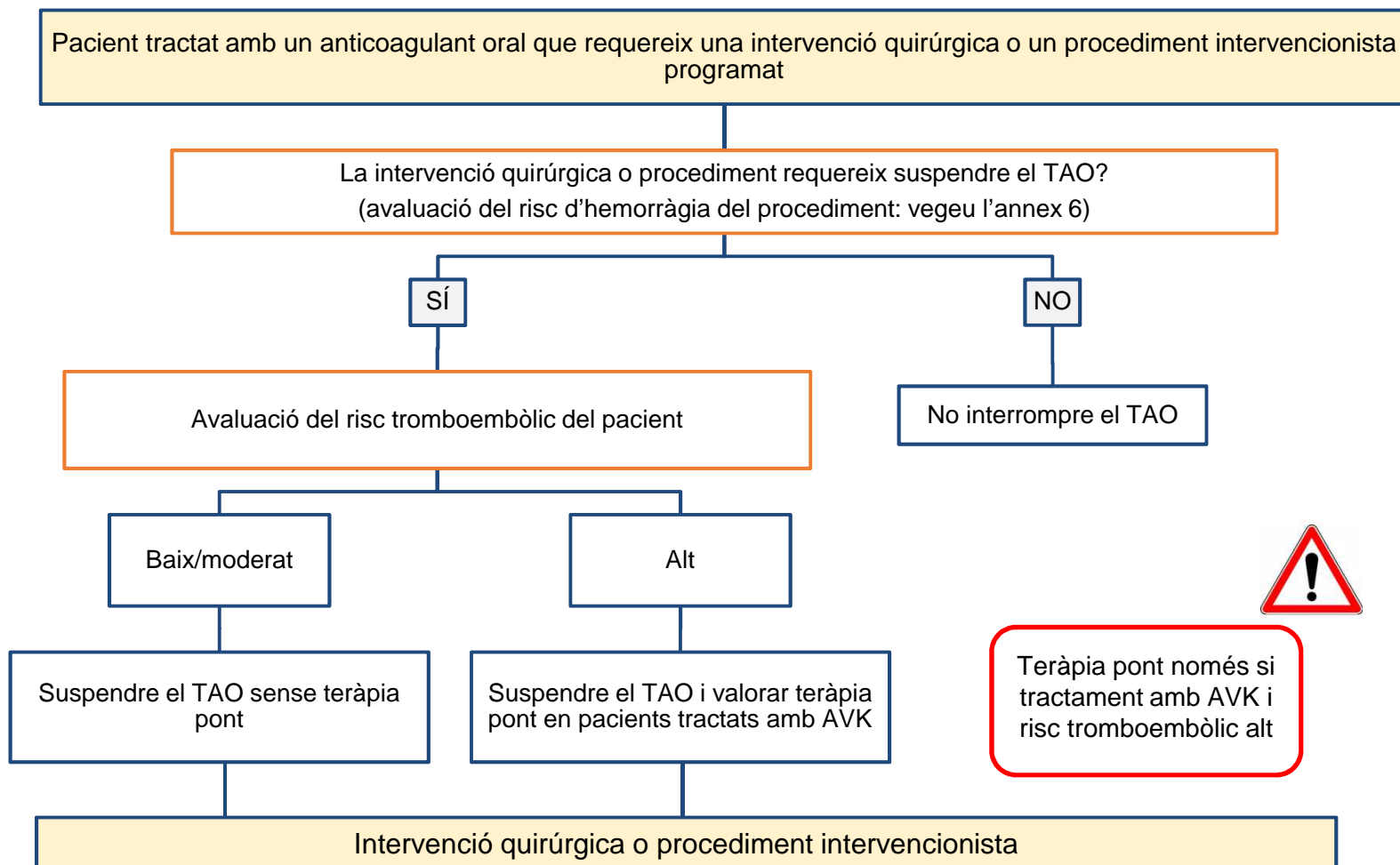
Risc tromboembòlic del pacient

	Risc baix (probabilitat <5%)	Risc moderat (probabilitat 5-10%)	Risc alt (probabilitat >10%)
	CHA ₂ DS ₂ -VASc 1-4	CHA ₂ DS ₂ -VASc 5-6	CHA ₂ DS ₂ -VASc 7-9
No ictus/AIT/embòlia sistèmica previs		Ictus/AIT/embòlia sistèmica > 3 mesos	Ictus/AIT/embòlia sistèmica < 3 mesos
		Portadors de vàlvules cardíagues mecàniques aòrtiques	Portadors de vàlvules cardíagues mecàniques mitrals, tricúspides o aòrtiques (pròtesi monodisc) Valvulopatia reumàtica mitral

Risc hemorràgic del pacient i del procediment

- **PACIENT** → risc alt si HAS-BLED ≥ 3 punts, antecedents d'hemorràgia clínicament rellevant (sobretot els 3 mesos previs o en procediments anteriors), presència d'alteracions plaquetàries
- **PROCEDIMENT** → classificació en risc baix, moderat, alt → annex 6 de les pautes conté la classificació dels diferents procediments

Intervencions i procediments programats



INTERVENCIONS I PROCEDIMENTS AMB RISC HEMORRÀGIC BAIX NO REQUEREIXEN SUSPENDRE GENERALMENT EL TAO

Anestesiologia

Infiltració local

Anestèsia ocular tòpica i peribulbar

Cardiologia intervencionista

Coronariografia diagnòstica transradial o transfemoral

ICP transradial

Estudi electrofisiològic diagnòstic

Implant subcutani transvenós de MCP, DAI, TRC

Implant de Holter subcutani

Recanvi del generador de MCP, DAI, TRC

Cirurgia general

Cirurgia menor de pell o teixit subcutani

Endoscòpia digestiva

Diagnòstic amb biòpsia de la mucosa (endoscòpia gastroduodenal, colonoscòpia, sigmoidoscòpia flexible)

Odontologia i cirurgia maxil·lofacial

Procediments d'odontologia restauradora: obturacions (empastament), reconstruccions, incrustacions

Procediments de pròtesi maxil·lofacial

Procediments d'ortodòncia

Procediments d'endodòncia (tractament de conductes)

Extraccions dentals (exodòncies), màxim dues peces diàries

Neteges bucals i raspats gingivals

Implants

Oftalmologia

Procediments amb anestèsia tòpica

Traumatologia i cirurgia ortopèdica

Punció articular i/o artrocentesi



Intervencions i procediments programats que requereixen suspensió de TAO. Antivitamina K

Dies fins al procediment		-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Antagonistes de la vitamina K (AVK)									
Acenocumarol (valorar teràpia pont* només en pacients amb risc TE alt)	INR < 2 (7 dies abans procediment)					UD		Control INR [†]	Procediment
	INR 2-3 (7 dies abans procediment)				UD			Control INR [†]	
	INR > 3 (7 dies abans procediment)			UD				Control INR [†]	
Warfarina (valorar teràpia pont* només en pacients amb risc TE alt)	INR < 2 (7 dies abans procediment)			UD				Control INR [†]	
	INR 2-3 (7 dies abans procediment)		UD					Control INR [†]	
	INR > 3 (7 dies abans procediment)	UD						Control INR [†]	

UD: última dosi

***En cas de teràpia pont, es recomana consultar amb el servei d'hematologia atès que es tracta de pacients amb risc molt alt de complicacions.**

†Valorar administrar vitamina K si els valors d'INR estan per sobre de l'objectiu desitjat.

*Vegeu l'annex 6.

- ✓ En pacients amb **AVK** amb bon control de l'INR, es recomana suspendre l'acenocumarol 3 dies abans i la warfarina 5 dies abans del procediment. Si valors d'INR fora del rang, la suspensió de l'AVK s'ha d'avançar o posposar.

Intervencions i procediments programats que requereixen suspensió de TAO. ACODs

Dies fins al procediment		-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Anticoagulants orals directes (ACOD)**									
Dabigatran	Risc hemorràgic [‡] procediment baix				UD FGe 30-49	UD FGe 50-79	UD FGe ≥ 80		Procediment
	Risc hemorràgic [‡] procediment moderat-alt			UD FGe 30-49	UD FGe 50-79	UD FGe ≥ 80			
Rivaroxaban, apixaban i edoxaban	Risc hemorràgic [‡] procediment baix					UD FGe 15-29	UD FGe ≥ 30		
	Risc hemorràgic [‡] procediment moderat-alt				UD FGe 15-29	UD FGe ≥ 30			

UD: última dosi

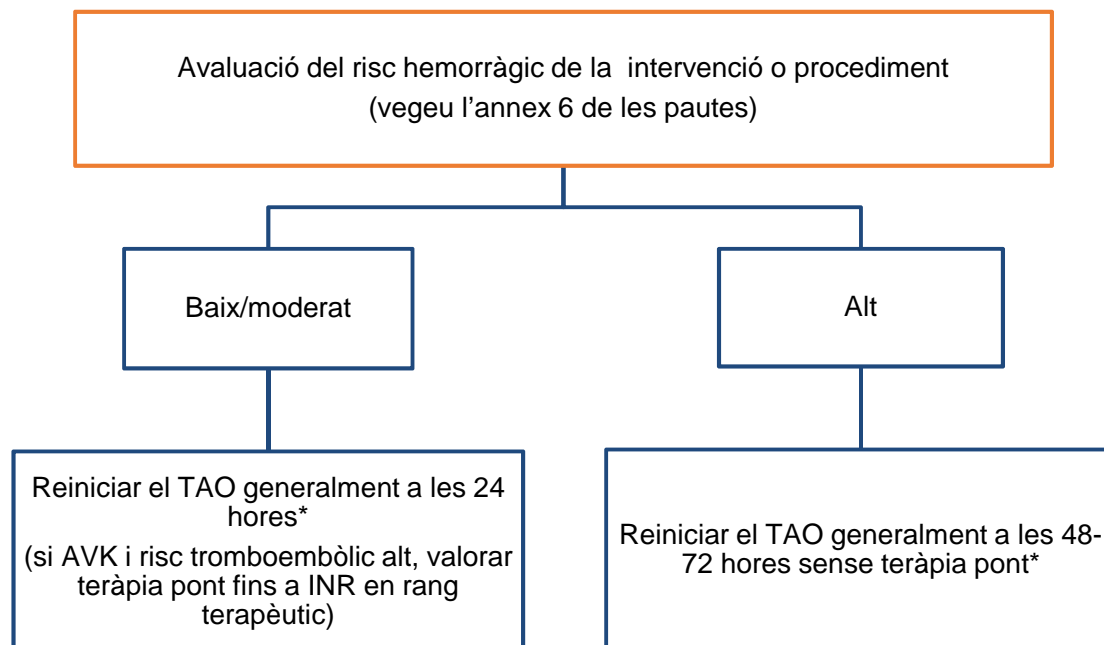
**En pacients amb risc hemorràgic alt es pot valorar suspendre el fàrmac un dia abans, considerant també sempre el risc tromboembòlic.

‡Vegeu l'annex 6.

- ✓ Amb els **ACOD**, la decisió sobre quan interrompre el tractament depèn del risc hemorràgic del procediment i de la funció renal del pacient.

Intervencions i procediments programats.

Reinici TAO



**Durant el postoperatori i fins al TAO es recomana utilitzar HBPM a dosis profilàctiques, ajustades segons el pes i la funció renal, per a la prevenció de la malaltia tromboembòlica venosa.*

- ✓ Abans de reiniciar l'anticoagulació oral, cal verificar que s'ha assolit una **hemostàsia adequada** durant la intervenció o procediment i que no hi ha hemorràgies actives. Habitualment es recomana reiniciar el TAO a les 24 hores en cas de procediments amb risc d'hemorràgia baix o moderat i a les 48-72 hores en cas de risc alt.

Intervencions i procediments urgents

ANTAGONISTES DE LA VITAMINA K (AVK)

- ✓ Es pot realitzar el procediment o intervenció si INR < 1,5.
- ✓ Si valors més elevats i el pacient pot esperar 8-12 hores, administrar 5-10 mg de vitamina K intravenosa.
- ✓ Si el pacient no pot esperar i hi ha risc d'hemorràgia, administrar 5-10 mg de vitamina K intravenosa i CCP.

ANTICOAGULANTS ORALS DIRECTES (ACOD)

- ✓ Si hi ha activitat anticoagulant i és possible, es recomana posposar el procediment 12-24 hores.
- ✓ Si el pacient no pot esperar i hi ha risc d'hemorràgia, es recomana administrar agents reversors (idarucizumab per dabigatran i CCP per rivaroxaban, apixaban i edoxaban).

OBJECTIU:
REVERTIR RÀPIDAMENT
L'ANTICOAGULACIÓ

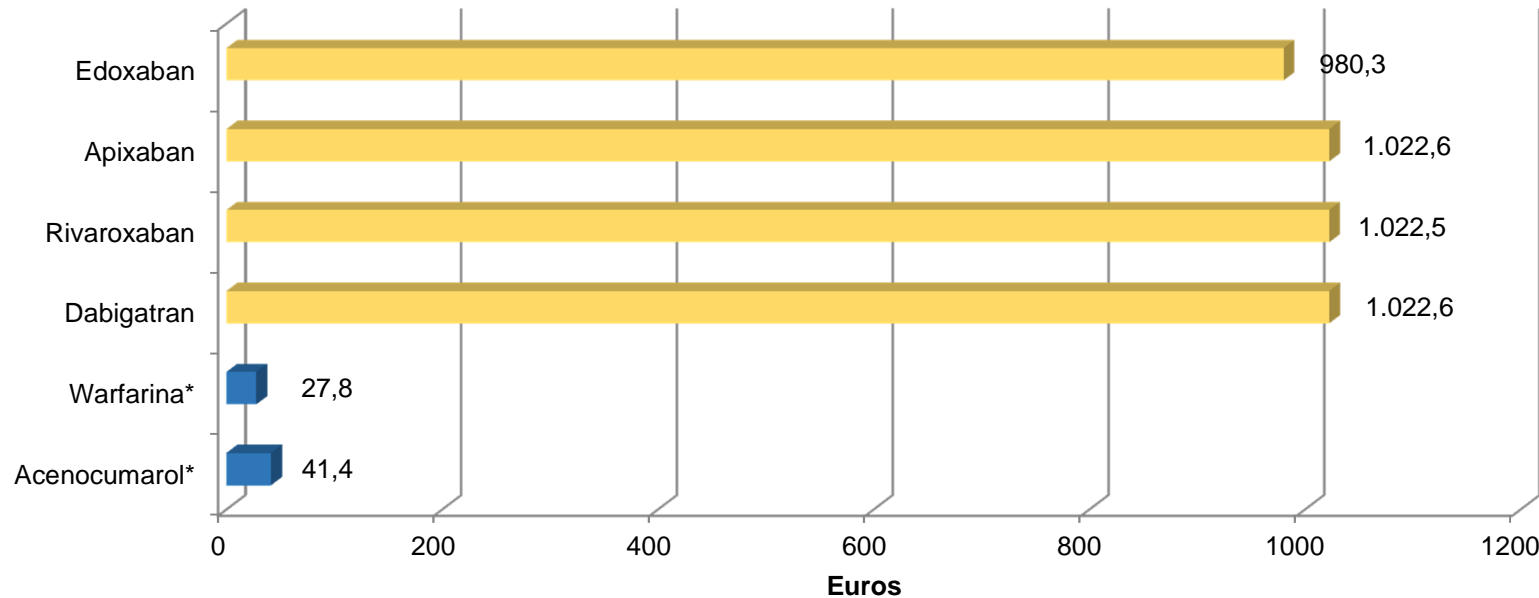


CCP: concentrat de complex de protrombina

ALTRES

Àrea econòmica

Cost del tractament† anual per pacient:



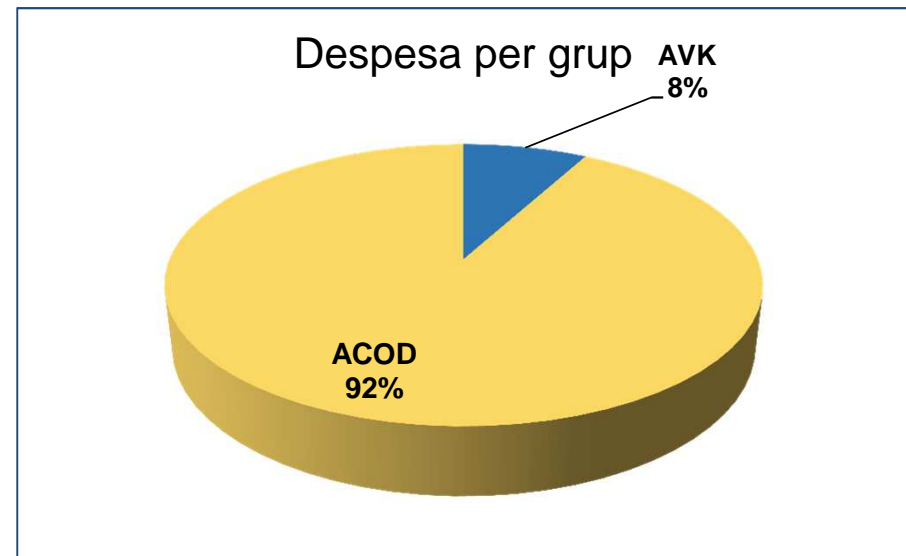
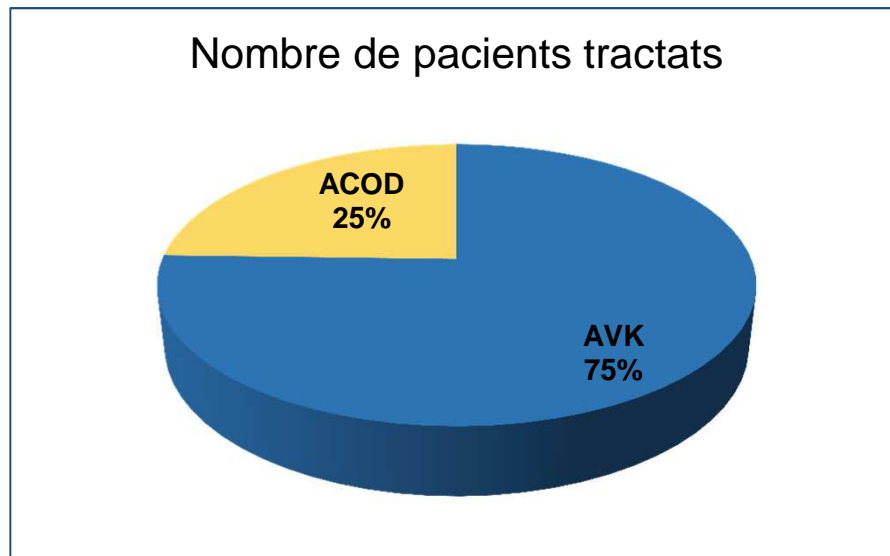
†PVP + IVA – RDL 8/2010 en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del CatSalut, maig 2018.

S'han calculat els costos amb les dosis següents: 4 mg/dia d'acenocumarol, 5 mg/dia de warfarina, 110 mg i 150 mg/12 hores de dabigatran (mateix cost), 20 mg/dia de rivaroxaban, 5 mg/12 hores d'apixaban i 60 mg/dia d'edoxaban.

*Els costos derivats del monitoratge de l'INR s'estima que són entre 305-714 € anuals per pacient.

Àrea econòmica

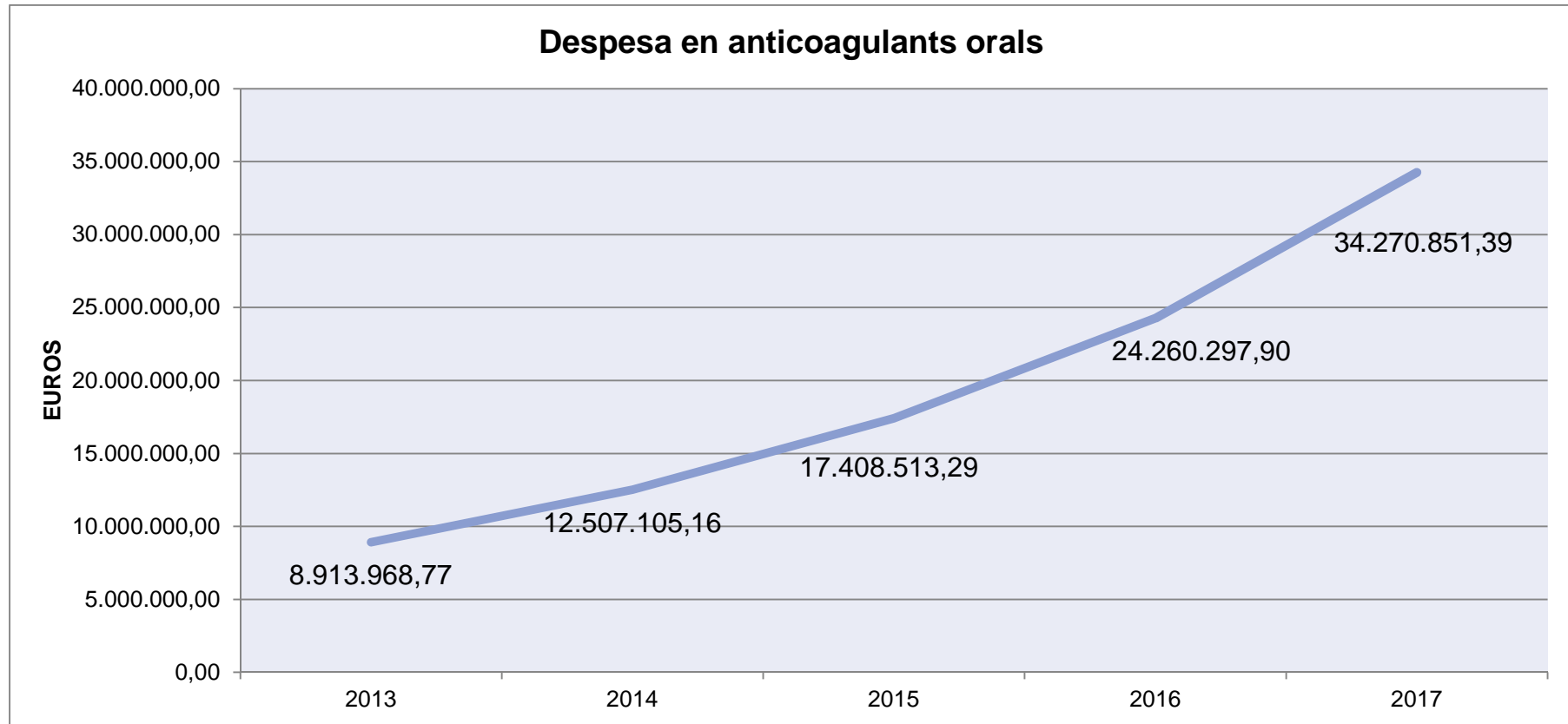
Dades any 2017 (Registre de prestació farmacèutica del CatSalut):



S'han inclòs tots els pacients tractats amb anticoagulants orals, independentment de la indicació. Per tant, no s'estan incloent només els pacients amb FA.

DESPESA TOTAL ANY 2017: 34.300.000 €
(2,2% de la despesa total dels medicaments amb recepta)

Àrea econòmica



Dades procedents del Registre de prestació farmacèutica del CatSalut

↑ Increment del cost per pacient del 207%

El que cal evitar

- × Els **antiagregants no** són una **alternativa als anticoagulants orals** i no s'han d'utilitzar per a la prevenció de les complicacions tromboembòliques en pacients amb FA.
- × Els **ACOD no** estan indicats i no s'han d'utilitzar en pacients amb **FA valvular** (estenosi mitral moderada o greu o portadors de vàlvules mecàniques cardíaques).
- × **No** s'han d'utilitzar els **ACOD** en pacients amb **insuficiència renal avançada** (FGe < 15 ml/min) o en **hemodiàlisi**.
- × **No** s'han d'utilitzar **dosis reduïdes dels ACOD** en pacients que no compleixin els criteris de reducció de la dosi.
- × S'ha d'**evitar** tenir pacients tractats amb **AVK amb valors d'INR sistemàticament fora del rang terapèutic objectiu** (per fer la valoració del TRT calen un mínim de sis mesos de tractament excloent el primer mes i els períodes d'ajust de la pauta per un procediment).



El que cal evitar

- × **No** s'ha de mantenir el tractament amb un **ACOD** en pacients amb **problemes reiterats d'adherència** tot i una correcta educació terapèutica i haver implantat mesures per millorar-la.
- × S'ha d'**evitar associar anticoagulants orals i antiagregants** en pacients **sense indicació clara per a l'antiagregació**.
- × **No** es recomanen el **ticagrelor** o el **prasugrel** com a part de la **teràpia triple** antitrombòtica en combinació amb AAS i un anticoagulant oral.
- × **No** s'han d'utilitzar els **agents reversors** en cirurgies o procediments **programats** o si el pacient pot esperar el temps suficient per permetre l'eliminació del fàrmac, ni tampoc en **hemorràgies sense amenaça vital** (per exemple gastrointestinals) que **responen** a les mesures de suport.
- × **No** es recomana realitzar **teràpia pont** amb heparina abans d'una intervenció quirúrgica o procediment intervencionista en pacients tractats amb **ACOD** ni en pacients tractats amb AVK que **no tinguin un risc tromboembòlic alt**.



Informació per a pacients

- ✓ Explicar al pacient **què són els anticoagulants orals**, per a que serveixen, quin és l'objectiu del tractament i que es tracta d'un tractament crònic.
- ✓ Informar **com s'han de prendre** els anticoagulants: dosi, quants cops al dia, hora, amb aliments o sense aliments, què fer en cas d'oblit d'alguna dosi.
- ✓ Reforçar la **importància de l'adherència** al tractament anticoagulant oral i comentar al pacient que no ha d'interrompre el tractament sense consultar-ho amb el metge.
- ✓ En pacients tractats amb **AVK**, comentar que són necessàries **proves de laboratori per mesurar el nivell d'anticoagulació** i poder ajustar la dosi de l'anticoagulant. Explicar que a l'inici del tractament els controls de la coagulació són més freqüents i a mesura que els nivells de coagulació s'estabilitzen els controls es van espaiant.
- ✓ En pacients tractats amb **ACOD**, informar que durant el tractament s'han de fer **controls periòdics de la funció renal** i que si hi ha un empitjorament de la funció renal potser s'haurà de reduir la dosi de l'anticoagulant o, si aquest és molt pronunciat, canviar el tipus de tractament.

Informació per a pacients

- ✓ Cal comentar la **importància de no automedicar-se** i tenir especial precaució amb l'ús d'AINE, ja que poden augmentar el risc de tenir una hemorràgia.
- ✓ Avisar als pacients que **si presenten sagnats o hematomes** significatius ho han de **notificar** al seu metge.
- ✓ Comentar als pacients que han d'**informar a tots els professionals sanitaris que estan tractats amb un anticoagulant oral**, sobretot quan s'afegeix algun nou medicament al tractament habitual, o en cas de necessitar alguna intervenció quirúrgica, procediment dental o administració d'injeccions o vacunes.

