
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

Grup de treball

Autors:

- Sònia Abilleira.** Metgessa especialista en neurologia. Pla director de la malaltia vascular cerebral.
- Antònia Agustí.** Metgessa especialista en farmacologia clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- Jordi Altirriba.** Metge especialista en medicina familiar i comunitària. EAP Poble Sec-Montjuïc.
- Pedro Aparicio Ruiz.** Metge especialista en medicina familiar i comunitària. ABS Figueres.
- Josep Bisbe.** Metge especialista en medicina interna. Hospital d'Olot i Comarcal de la Garrotxa.
- Àngel Chamorro.** Metge especialista en neurologia. Hospital Clínic.
- Jose Luís Clua.** Metge especialista en medicina familiar i comunitària. EAP Tortosa.
- Rosa Maria Lidón.** Metgessa especialista en cardiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- Rosa Madrideojos.** Farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària. Atenció Primària de Mútua de Terrassa.
- Jose Mateo.** Metge especialista en hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
- Elisabeth Mena.** Metgessa especialista en medicina interna. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- Andrea Molina.** Farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària. CatSalut.
- Rosa Morros.** Metgessa especialista en farmacologia clínica. Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAPJGol)
- Ernest Palomeras.** Metge especialista en neurologia. Hospital de Mataró.
- Elena Pina.** Metgessa especialista en hematologia. Hospital Universitari de Bellvitge.
- Paloma Prats.** Infermera. EAP Poble Sec.
- Antonio Sánchez.** Metge especialista en cardiologia. Consorci Sanitari de Terrassa.
- Elisenda Sant.** Metgessa especialista en medicina familiar i comunitària. CAP Casanova. CAPSBE.
- Amelia Troncoso.** Farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària. Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat. Institut Català de la Salut.
- Josep Maria Verdú.** Metge especialista en medicina familiar i comunitària. CAP Sant Martí.
- Roger Villuendas.** Metge especialista en cardiologia. Pla director de les malalties cardiovasculars.

Oficina tècnica del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF) del CatSalut

- Montserrat Gasol.** Farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària. CatSalut.
- Maria Giner.** Farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària. Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAPJGol)
- Diego Mena.** Farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària. CatSalut.
- Andrea Molina.** Farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària. CatSalut.

Direcció

- Caridad Pontes.** Metgessa especialista en farmacologia clínica. CatSalut.
- Antoni Vallano.** Metge especialista en farmacologia clínica. CatSalut.

Tots els autors i col·laboradors han realitzat una declaració de conflicte d'interessos.

La Societat Catalana de Cardiologia, la Societat Catalana de Neurologia, la Societat Catalana d'Hematologia i Hemoteràpia, la Societat Catalana de Medicina d'Urgències i Emergències, la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària, la Societat Catalanoblear de Medicina Interna i la Societat Catalana de Farmàcia Clínica han tingut l'oportunitat d'enviar comentaris al document, si bé el text final és l'adoptat pel Grup de treball de les pautes i el PHF.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. 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. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**

Alguns drets reservats

© 2018, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Gerència d'Estratègia i Comunicació

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/pautes-harmonitzacio-farmacoterapeutica/>

Índex

1. Introducció	6
2. Metodologia	6
3. Fibril·lació auricular.....	8
4. Objectius generals del tractament de l'FA.....	9
5. Punts clau del tractament anticoagulant oral	10
6. Avaluació del risc tromboembòlic i hemorràgic	13
6.1. Avaluació del risc tromboembòlic.....	13
6.2. Avaluació del risc hemorràgic	14
7. Recomanacions i algorisme de tractament anticoagulant oral.....	15
8. Anticoagulants orals	18
8.1. Antagonistes de la vitamina K (AVK)	18
8.2. Anticoagulants orals directes (ACOD).....	21
9. Ús de l'anticoagulació oral en situacions especials	24
9.1. Malaltia renal crònica	24
9.2. Malaltia hepàtica.....	25
9.3. Pacients d'edat molt avançada pluripatològics i amb discapacitat	26
9.4. Embaràs i lactància	27
9.5. Cardioversió	28
9.6. Ablació de l'FA per catèter	29
9.7. Malaltia arterial coronària i perifèrica en pacients amb FA	30
9.8. Ictus isquèmic en pacients amb FA	31
10. Aspectes de maneig pràctic dels anticoagulants orals.....	33
10.1. Proves de coagulació	33
10.2. Intercanvi entre anticoagulants	34
10.3. Errors de dosificació	36
10.4. Interaccions farmacològiques i amb aliments	36
10.5. Administració parenteral de fàrmacs i vacunes en pacients anticoagulats	39
10.6. Adherència	40
11. Maneig de les hemorràgies	41
11.1. Tractament de les hemorràgies.....	41

11.2. Reinici de l'anticoagulació oral després d'una hemorràgia	43
12. Maneig perioperatori i periprocediment del tractament anticoagulant oral	46
12.1. Intervencions quirúrgiques o procediments intervencionistes programats	46
12.2. Intervencions quirúrgiques o procediments intervencionistes urgents	49
12.3. Anestèsia neuroaxial	49
13. Àrea econòmica.....	50
14. El que cal evitar	51
15. Informació per a pacients	52
Annex 1. Categories dels anticoagulants orals	53
Annex 2. Presentacions disponibles i característiques dels anticoagulants orals	54
Annex 3. Interaccions dels AVK.....	55
Annex 4. Interaccions dels ACOD.....	57
Annex 5. Informació sobre antifibrinolítics i agents reversors.....	62
Annex 6. Classificació de les cirurgies i els procediments segons el risc hemorràgic	64
Glossari d'abreviacions	72
Bibliografia.....	73

1. Introducció

Un dels objectius estratègics del Pla de salut 2016-2020 és l'abordatge de la política farmacèutica i del medicament d'una forma integral i integrada a la resta del sistema sanitari i dels sectors productius, per millorar els resultats en salut i fomentar l'ús racional, segur, eficaç i eficient dels medicaments. Així mateix, entre les prioritats d'aquest Pla de salut també hi ha la consolidació del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF) del Servei Català de la Salut (CatSalut).

Les **Pautes d'harmonització farmacoterapèutica**, elaborades en el marc del PHF, són una eina adreçada a tots els professionals assistencials per establir unes bones pràctiques en el maneig farmacològic de diferents patologies prioritzades. Són objectius de les pautes oferir una visió integral en l'aproximació farmacoterapèutica d'una determinada patologia, establir criteris de selecció de medicaments, proporcionar eines de suport consultables en la pràctica diària, unificar la informació en un document de referència i, en definitiva, reduir la variabilitat en la pràctica clínica per tal de millorar els resultats en salut. Les pautes donen suport als professionals sanitaris en la presa de decisions farmacoterapèutiques, però no substitueixen les actuacions individuals que es puguin fer per a pacients concrets.

Aquesta pauta té l'objectiu d'harmonitzar el tractament anticoagulant oral dels pacients amb fibril·lació auricular (FA) i es dirigeix, principalment, als professionals de l'àmbit de l'atenció primària, comunitària i especialitzada. Les seves recomanacions consideren en termes poblacionals els criteris d'eficiència i sostenibilitat de la prestació sanitària per garantir l'accessibilitat universal i l'equitat.

La pauta estableix els criteris i les recomanacions d'ús dels anticoagulants orals antagonistes de la vitamina K (AVK) i dels anticoagulants orals directes (ACOD). Així mateix, és una eina per fomentar el bon ús dels anticoagulants orals i incideix en aspectes fonamentals de seguiment com el control de l'índex internacional normalitzat (INR), l'ús de les dosis adequades, la importància de l'adherència o del seguiment de la funció renal. També inclou el maneig de l'anticoagulació en situacions especials com la cardioversió, el perioperatori o els pacients amb malaltia arterial coronària, entre d'altres.

2. Metodologia

Per a l'elaboració de les pautes s'ha constituït un grup de treball multidisciplinari, coordinat des del CatSalut, amb l'objectiu de realitzar una revisió crítica de l'evidència científica, incorporar els coneixements i l'experiència clínica dels experts, i aconseguir consens sobre la millor pauta terapèutica entre els diferents professionals implicats en el procés assistencial dels pacients.

D'acord amb el grup de treball, es prioritzen les guies de pràctica clínica de referència vigents i s'identifiquen les revisions sistemàtiques i els assaigs de rellevància que adrecen preguntes clíniques concretes. La pauta també incorpora la revisió de l'evidència científica generada després de la publicació de les esmentades guies i la utilització de criteris d'eficiència per a la realització de recomanacions de selecció i priorització de medicaments i/o grups terapèutics, d'acord amb la política farmacèutica del CatSalut.

L'equip coordinador del CatSalut analitza, sintetitza i elabora les recomanacions de les pautes, que són valorades i aprovades pel Grup de treball. El procés d'elaboració d'aquestes recomanacions inclou la identificació dels punts d'acord i discrepància entre les guies, i el consens d'experts quan les recomanacions no són coincidents o quan hi ha aspectes sobre els quals no existeix evidència científica suficient.

Amb l'objectiu de millorar la qualitat i analitzar la pertinença, l'aplicabilitat, la claredat i la congruència de les recomanacions, les pautes són revisades en el Consell Assessor de la Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada (CAMAPCE) i en la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT (CFT-SISCAT), les quals inclouen professionals de diferents àmbits, representants de pacients i dels diferents proveïdors de salut de Catalunya. Així mateix, les pautes disposen d'un període d'informació pública per a les societats científiques interessades.

Per a aquesta pauta s'ha tingut en compte el marc de referència en el Sistema Nacional de Salut establert per l'informe de posicionament terapèutic (IPT) "Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular", elaborat per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) amb la participació de les comunitats autònomes i el Ministeri de Sanitat, Consum i Benestar Social publicat el novembre de 2016.

A banda de l'IPT s'han prioritzat, per la seva rellevància, les guies de pràctica clínica següents:

- Atrial fibrillation: management (CG180). 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; 2010 (actualitzacions 2012, 2014 i 2016).
- Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. Traducció de la guia europea per part de la Societat Espanyola de Cardiologia; 2016.
- Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Rhythm Association; 2018.
- Scientific Statement: Management of Patients on Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting. American Heart Association; 2017.

En paral·lel a l'elaboració d'aquest document s'ha redactat un argumentari dels aspectes clau de les pautes, l'objectiu del qual és clarificar les fonts bibliogràfiques i els arguments considerats per a l'elaboració de les recomanacions més rellevants.

3. Fibril·lació auricular

La fibril·lació auricular (FA) és l'**arrítmia cardíaca més freqüent**. La prevalença augmenta amb l'edat i s'estima que afecta un 1,5-2% de la població general.⁽¹⁻³⁾ S'han dut a terme alguns estudis en el nostre entorn que mostren una prevalença del 4,4% en ≥ 40 anys, 8,5% en ≥ 60 anys i 16-17% en ≥ 80 anys.^(4,5)

Una de les classificacions més utilitzades és la que es basa en la presentació, la durada i la resolució dels episodis d'FA (taula 1), si bé cal tenir en compte que la freqüència i la durada d'aquests episodis tendeix a augmentar al llarg del temps.^(2,6)

Taula 1. Classificació de l'FA segons la durada dels episodis.^(2,6)

Patró d'FA	Definició
FA diagnosticada per primera vegada	FA no diagnosticada prèviament, independentment de la durada de l'arrítmia o de la presència i gravetat dels símptomes.
FA paroxística	Durada ≤ 7 dies. Solen ser episodis autolimitats, generalment en 48 hores. Es consideren també episodis paroxístics els que es reverteixen a ritme sinusal durant els primers 7 dies.
FA persistent	Durada > 7 dies. Es consideren també episodis persistents els que es reverteixen a ritme sinusal després de 7 dies.
FA persistent de llarga durada	Durada ≥ 1 any. Són els episodis d'FA que es mantenen durant més d'un any després d'haver instaurat una estratègia de control del ritme.
FA permanent	Casos d'FA en els quals, amb l'acord del metge i el pacient, s'assumeix la presència de l'FA i es decideix no adoptar mesures per al control del ritme.

Clàssicament també s'ha classificat l'FA en valvular i no valvular. Tot i que les recomanacions més recents consideren que el terme **FA no valvular** és poc específic^(2,7), es tracta d'una terminologia àmpliament utilitzada tant a la pràctica clínica com en les indicacions d'alguns fàrmacs, per la qual cosa algunes recomanacions de tractament, com l'elecció de l'anticoagulant, estan condicionades per la presència o absència de determinades afectacions valvulars.

Actualment existeix consens per definir l'FA no valvular com l'FA no associada a estenosi mitral moderada, estenosi mitral greu o a vàlvules cardíques mecàniques.⁽²⁾

L'FA s'associa amb un **augment de la morbiditat i mortalitat**, atès que els pacients amb FA tenen un risc d'ictus i d'altres esdeveniments tromboembòlics superior al de la població general. També augmenta el risc d'insuficiència cardíaca (IC), les hospitalitzacions i la mortalitat, especialment la d'origen cardiovascular. Encara que el grau de **simptomatologia** és variable i que hi ha casos asimptomàtics, els pacients amb FA acostumen a tenir una qualitat de vida pitjor a causa de la presència de símptomes com l'astènia, la dispnea d'esforç, les palpitations i el dolor toràcic, entre d'altres, que poden interferir amb l'activitat diària.⁽²⁾

4. Objectius generals del tractament de l'FA

L'objectiu del tractament dels pacients amb FA és **prevenir les complicacions**, principalment les tromboembòliques com l'ictus, i **alleujar els símptomes**.

La prevenció de les complicacions tromboembòliques es basa en el tractament anticoagulant oral (TAO) a llarg termini. Els **anticoagulants orals** redueixen de forma significativa el risc d'ictus, embòlia sistèmica i la mortalitat en pacients amb FA, per la qual cosa tenen un paper molt rellevant.

Els antiagregants no s'han d'utilitzar per a la prevenció de les complicacions tromboembòliques en l'FA^(2,3) atès que l'eficàcia del tractament antiplaquetari en monoteràpia és molt inferior al TAO i que no ha mostrat avantatges en relació amb el risc de sagnat.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Pel que fa a la combinació de clopidogrel més àcid acetilsalicílic (AAS) també és menys eficaç que els AVK, sense diferències en la taxa d'hemorràgies.^(11,12)

En el control de la simptomatologia hi intervenen dues estratègies, en alguns casos complementàries, que es descriuen a continuació tot i que no són objecte d'aquest document:^(1-3,6)

- El **control de la freqüència cardíaca**, que es basa en aconseguir una reducció d'aquesta freqüència amb tractament farmacològic.
- El **control del ritme**, mitjançant la cardioversió elèctrica o farmacològica, seguida en alguns casos de tractament antiarrítmic de manteniment, amb l'objectiu de recuperar i mantenir el ritme sinusal.

Així mateix, també és fonamental per al tractament òptim de l'FA els canvis d'estil de vida i el control de les malalties concomitants: IC, hipertensió arterial (HTA), valvulopaties, diabetis *mellitus*, obesitat, malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), apnea del son, altres malalties respiratòries i malaltia renal crònica.^(1-3,6)

5. Punts clau del tractament anticoagulant oral

Consideracions generals

- ✓ 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 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.
- ✓ La combinació d'anticoagulants orals i antiagregants augmenta el risc d'hemorràgia i s'ha d'evitar en pacients sense indicació clara de tractament antiagregant.
- ✓ En alguns pacients amb FA i malaltia arterial coronària, perifèrica o cerebrovascular tractats amb anticoagulants orals pot ser necessari associar temporalment tractament antiagregant. No obstant això, aquest generalment s'ha de suspendre quan el pacient està estable i s'ha de mantenir només el tractament amb l'anticoagulant oral en monoteràpia.
- ✓ La cardioversió comporta un risc tromboembòlic inherent que es redueix si es realitza un tractament anticoagulant adequat. En general, es recomana anticoagulació efectiva durant un mínim de tres setmanes abans i, si aquesta ha estat efectiva, durant quatre setmanes després. La necessitat de TAO a llarg termini depèn del risc tromboembòlic del pacient.

Antagonistes de la vitamina K (AVK)

- ✓ En l'àmbit del sistema nacional de salut, tal com estableix l'informe de posicionament terapèutic (IPT) de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, els AVK (acenocumarol i warfarina) són els anticoagulants orals prioritzats per a pacients amb FA i indicació d'anticoagulació (vegeu l'apartat 7).
- ✓ 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 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, excloent 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.
- ✓ Els AVK presenten un nombre important d'interaccions farmacològiques i dietètiques. Es recomana un monitoratge de l'INR més freqüent en cas d'introducció, retirada o modificació de la dosi d'algun medicament, evitar en la mesura del possible la utilització de productes d'herbolari i de fitoteràpia i mantenir una dieta equilibrada i relativament constant.
- ✓ Els pacients amb malaltia renal crònica o malaltia hepàtica presenten una variabilitat més elevada dels valors d'INR, per la qual cosa es recomana un seguiment més estret.
- ✓ Davant d'una determinació d'INR fora del rang terapèutic s'ha de buscar si existeix una causa externa que ho justifiqui.

Anticoagulants orals directes (ACOD)

- ✓ En l'àmbit del sistema nacional de salut, els ACOD es consideren fàrmacs d'elecció en determinats grups de pacients amb FA no valvular descrits a l'apartat 7 d'aquestes pautes.
- ✓ Els ACOD no estan indicats en pacients amb FA i estenosi mitral moderada, estenosi mitral greu o en portadors de vàlvules cardíques mecàniques.
- ✓ El dabigatran, el rivaroxaban, l'apixaban i l'edoxaban es consideren alternatives terapèutiques similars.
- ✓ La selecció de l'ACOD s'ha de fer de forma individualitzada considerant les característiques del pacient i 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.
- ✓ Els ACOD s'administren a dosis fixes. És fonamental utilitzar les dosis adequades, atès que la utilització de dosis diferents a les recomanades pot comprometre l'eficàcia i/o la seguretat del tractament.
- ✓ 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.
- ✓ El dabigatran està contraindicat en pacients amb insuficiència renal (IR) greu (< 30 ml/min) i la resta d'ACOD en IR avançada (< 15 ml/min) o en hemodiàlisi.
- ✓ 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.

Maneig de les hemorràgies

- ✓ A l'iniciar el TAO s'ha d'advertir el pacient que poden aparèixer hemorràgies menors banals (sagnat lleu per una rascada, gingivorràgia o epistaxi lleu, etc.) i que no s'ha d'interrompre el TAO sense consultar-ho amb el metge.
- ✓ Davant d'una hemorràgia, independentment de la gravetat, sempre s'ha de valorar si existeix una causa subjacent.
- ✓ En pacients tractats amb AVK es recomana administrar vitamina K en cas d'hemorràgies rellevants. L'ús del concentrat de complex de protrombina (CCP) s'ha de reservar per a hemorràgies amb amenaça vital o hemorràgies simptomàtiques en localitzacions crítiques.
- ✓ Quant als ACOD, els agents reversors estan indicats en hemorràgies amb amenaça vital o hemorràgies simptomàtiques en localitzacions crítiques. Es recomana utilitzar l'idarucizumab per al dabigatran i el CCP per al rivaroxaban, l'apixaban i l'edoxaban. Sempre s'ha de considerar l'hora de l'última presa de l'ACOD per avaluar la necessitat de l'agent reversor.
- ✓ Després d'una hemorràgia major o d'altres hemorràgies amb amenaça vital, es recomana realitzar una avaluació individualitzada de la idoneïtat de reiniciar el TAO. Per a la majoria de pacients, el balanç benefici-risc de reiniciar l'anticoagulació oral és positiu.

Maneig perioperatori i periprocediment

- ✓ La decisió de mantenir o retirar el TAO, així com la pauta de retirada i de reinici de l'anticoagulació oral després del procediment, depenen principalment del risc tromboembòlic i hemorràgic del pacient, i del risc hemorràgic de la intervenció quirúrgica o procediment.
- ✓ La majoria d'intervencions quirúrgiques i de procediments intervencionistes requereixen la suspensió temporal del TAO.
- ✓ El moment de suspendre el TAO depèn del fàrmac utilitzat i del control d'INR previ en el cas dels AVK, i del risc hemorràgic del procediment i la funció renal del pacient en el cas dels ACOD.
- ✓ La teràpia pont amb heparina es recomana en pacients tractats amb AVK i risc tromboembòlic alt, sota supervisió d'un especialista en hematologia.
- ✓ En pacients que requereixen una intervenció o procediment intervencionista urgent, s'ha de valorar primer la urgència del procediment i el temps màxim que pot esperar el pacient. Si es requereix realitzar-lo de forma immediata i si hi ha risc d'hemorràgia, es recomana utilitzar agents reversors.
- ✓ 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.

6. Avaluació del risc tromboembòlic i hemorràgic

La decisió d'iniciar el TAO s'ha d'individualitzar tenint en compte el risc tromboembòlic i de sagnat del pacient.^(1-3,6) L'avaluació dels riscos, així com la necessitat d'anticoagulació, s'ha de reavaluar periòdicament.

6.1. Avaluació del risc tromboembòlic

Per avaluar el risc tromboembòlic es recomana utilitzar l'escala **CHA₂DS₂-VASc** que inclou els diferents factors clínics de risc d'ictus, atac isquèmic transitori (AIT) i embòlia sistèmica (taula 2).^(1-3,6) L'escala consta de 8 ítems i classifica els pacients en risc baix (0 punts), risc intermedi (1 punt) i risc alt (2-9 punts) de patir esdeveniments tromboembòlics. Permet discriminar millor que el CHADS₂ els pacients amb risc baix d'ictus i classifica menys pacients en la categoria de risc intermedi.^(13,14)

Taula 2. Escala CHA₂DS₂-VASc.⁽¹⁵⁾

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

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

No tots els factors de risc del CHA₂DS₂-VASc tenen el mateix pes ni disposen de la mateixa evidència.^(2,13,14,16-18)

- Els antecedents d'esdeveniments tromboembòlics i l'edat avançada són els factors associats a un risc més alt d'ictus. En el cas de l'edat el risc és progressiu de manera que, a més edat, major risc.
- De la resta de factors, el nivell de risc és variable segons l'estudi que es consulti. L'associació entre malaltia vascular i risc tromboembòlic ha mostrat resultats discordants en diferents cohorts de pacients.
- No sembla que el sexe femení augmenti el risc d'ictus en absència d'altres factors de risc tot i estar inclòs a l'escala.

En pacients amb FA es recomana iniciar TAO en **homes** amb una **puntuació ≥ 2 punts** i en **dones** amb una **puntuació ≥ 3 punts** a l'escala CHA₂DS₂-VASc. Vegeu també l'algorisme de tractament de l'apartat 7.

En homes amb 1 punt i dones amb 2 punts en aquesta escala, l'evidència sobre el balanç benefici-risc del TAO no és concloent. En aquest context, es recomana valorar la necessitat d'anticoagulació individualment, i de forma consensuada amb el pacient, tenint en compte les seves característiques i factors de risc tromboembòlic i hemorràgic.^(2,19–22)

6.2. Avaluació del risc hemorràgic

L'avaluació del risc hemorràgic s'ha de realitzar en tots els pacients abans d'iniciar i durant el TAO. Existeixen diferents escales de risc hemorràgic validades, d'entre les quals es recomana utilitzar preferentment l'escala **HAS-BLED** (taula 3). Aquesta escala, que inclou 9 ítems, permet estratificar els pacients i identificar els que tenen un **major risc de sagnat (≥ 3 punts)**.⁽²³⁾

Taula 3. Escala HAS-BLED.⁽²³⁾

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 μ 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

AAS: àcid acetilsalicílic; AINE: antiinflamatori no esteroïdal; 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.

Una puntuació de risc de sagnat alta **no contraindica** l'anticoagulació sinó que indica la necessitat de realitzar un control més rigorós. Així mateix, l'objectiu principal a l'aplicar aquesta escala és identificar els factors de risc i corregir els que són modificables (hipertensió arterial, control inestable de l'INR, ús de fàrmacs que afecten l'hemostàsia i alcoholisme).

7. Recomanacions i algorisme de tractament anticoagulant oral

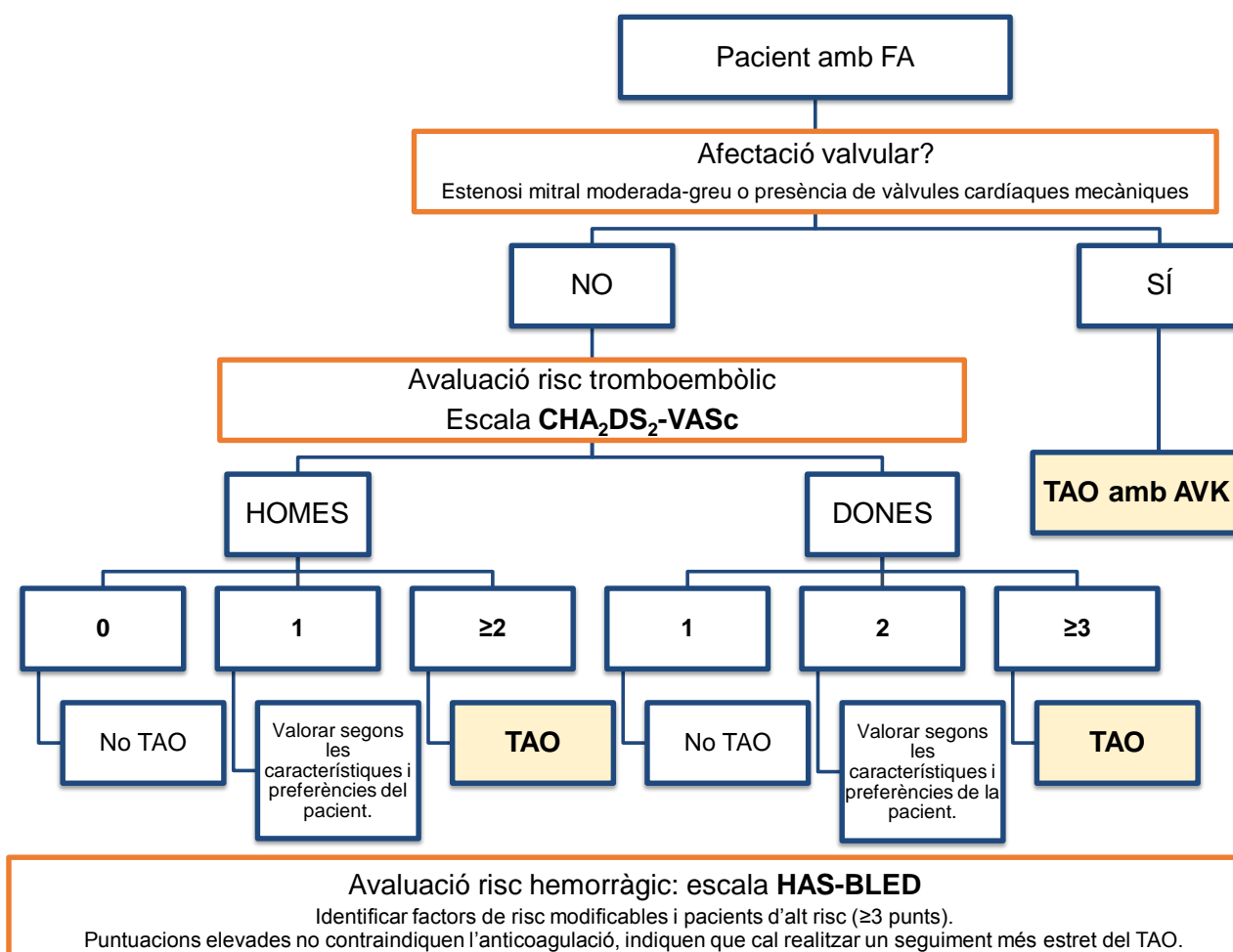
El TAO té un paper fonamental en la prevenció de l'ictus i altres complicacions tromboembòliques en els pacients amb FA, mentre que els antiagregants no s'han d'utilitzar.

La decisió d'iniciar el TAO s'ha d'individualitzar tenint en compte el risc tromboembòlic i hemorràgic de cada pacient (figura 1). Per a la majoria de pacients amb FA amb criteris d'anticoagulació, el balanç benefici-risc del tractament anticoagulant és positiu i existeixen pocs casos en els quals els anticoagulants orals estan contraindicats (taula 4).

Existeixen algunes situacions clíniques específiques (taula 5) en què es recomana precaució, tractar si és possible la causa subjacent i valorar minuciosament i individualment els beneficis i els riscos d'iniciar l'anticoagulació oral en funció del risc tromboembòlic del pacient, objectivat amb l'escala CHA_2DS_2-VASc , i el risc d'hemorràgia.

Periòdicament s'ha de reavaluar als pacients per valorar la necessitat d'iniciar o continuar el TAO en funció de la seva situació i característiques que condicionen el risc tromboembòlic i hemorràgic.

Figura 1. Recomanacions de TAO en pacients amb FA.



Taula 4. 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 [‡]

ACOD: anticoagulants orals directes; AVK: antagonistes de la vitamina K.

*Algunes guies de pràctica clínica descriuen com una possible alternativa, en cas de contraindicació al TAO, el tancament de l'apèndix auricular esquerre, encara que l'evidència en aquest tipus de pacient és limitada.

[‡]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 (vegeu l'apartat 11.2. Reinici de l'anticoagulació oral després d'una hemorràgia).

Taula 5. Situacions especials: precaució en l'ús del TAO.

Úlcera gastrointestinal activa
Malabsorció intestinal greu
Hemorràgia gastrointestinal (incloses les hemorràgies cròniques), urogenital o del sistema respiratori recurrent
Antecedents d'hemorràgia intracranial (excepte les considerades a l'apartat de contraindicacions)
Retinopatia hemorràgica
Traumatisme cerebral o espinal recent
Cirurgia recent cerebral, espinal o oftàlmica de la càmera posterior
Presència de varius esofàgiques, malformacions arteriovenoses, aneurismes vasculars o anomalies vasculars intraespinals o intracerebrals majors
Cirrosi hepàtica amb hipertensió portal
Pericarditis amb vessament
Hipertensió arterial no controlada (valors sostinguts de pressió arterial sistòlica > 160 mmHg tot i tractament farmacològic)
Diàtesis i/o discràsies sanguínies hemorràgiques (trombocitopènia, hemofília, leucèmia, púrpura)
Neoplàsies malignes amb risc de sagnat alt
Pacients no col·laboradors sense supervisió (deteriorament cognitiu significatiu sense cuidador, alcohòlics actius, trastorns psiquiàtrics greus)
Epilèpsia mal controlada amb caigudes freqüents
Embaràs (AVK: segon i tercer trimestre)

AVK: antagonistes de la vitamina K.

Selecció de l'anticoagulació:

Els AVK han estat durant molt de temps l'única opció de TAO disponible, però en els últims anys s'han comercialitzat els ACOD, uns anticoagulants amb nous mecanismes d'acció.

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^{*} 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.

^{*}IPT: informes de base científica i tècnica elaborats per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) en col·laboració amb les comunitats autònomes i el Ministeri de Sanitat, Consum i Benestar Social amb l'objectiu d'establir, considerant els principis de racionalitat, eficiència, sostenibilitat i equitat, el lloc en la terapèutica dels medicaments, en comparació amb la resta d'alternatives ja disponibles, en la prestació farmacèutica del Sistema Nacional de Salut.

Les recomanacions d'ús de TAO són les següents:

- Els **AVK (acenocumarol i warfarina)** són els **anticoagulants orals prioritzats** per a pacients amb FA amb indicació d'anticoagulació.⁽¹⁾
- Els **ACOD** són **d'elecció** en pacients amb **FA no valvular** en les **situacions següents**:⁽¹⁾
 - 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 (vegeu també les taules de contraindicacions i precaucions especials del TAO).
 - 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.
- **Dabigatran, rivaroxaban, apixaban i edoxaban** es consideren **alternatives terapèutiques similars** vàlides per a les situacions descrites anteriorment. La selecció de l'ACOD 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 FGe elevat hi ha indicis que l'eficàcia d'edoxaban podria ser menor.

Per a més informació sobre l'ús d'AVK i ACOD, consulteu l'apartat 9. Ús de l'anticoagulació oral en situacions especials.

Vegeu l'annex 1 per consultar les categories (A, B, C o D) de l'avaluació dels anticoagulants orals.

8. Anticoagulants orals

8.1. Antagonistes de la vitamina K (AVK)

Els AVK inhibeixen la síntesi dels factors de coagulació dependents de la vitamina K (II, VII, IX i X) i de les proteïnes de la coagulació C i S. En el nostre entorn es disposa de la **warfarina** i l'**acenocumarol**. Tot i que l'acenocumarol és l'AVK més utilitzat a Espanya, la majoria de l'evidència és amb la warfarina, si bé s'accepta l'extrapolació dels resultats.

Són fàrmacs que disposen d'una àmplia experiència d'ús, una eficàcia alta en la prevenció d'ictus isquèmics cardioembòlics i un perfil de seguretat conegut. En una metanàlisi, el tractament amb warfarina ben controlada es va associar amb una reducció del risc d'ictus (isquèmics i hemorràgics) del 64% i de la mortalitat del 26% respecte al no tractament.⁽⁸⁾ D'altra banda, en pacients amb FA valvular, són els únics anticoagulants orals dels quals es disposa de dades amb un balanç benefici-risc favorable.⁽²⁴⁾

Les principals reaccions adverses dels AVK són les hemorràgies, que poden tenir diferent nivell de gravetat, i que estan condicionades principalment pel grau d'anticoagulació i per característiques pròpies dels pacients. Les hemorràgies intracranials, que poden comportar un risc vital o seqüeles greus, són poc freqüents (taxa anual 0,5%, sense anticoagulació 0,2%).⁽²⁵⁾

Característiques rellevants:

Els AVK es caracteritzen per tenir una finestra terapèutica estreta, una gran variabilitat individual de resposta i un nombre important d'interaccions farmacològiques i dietètiques. Això fa necessari realitzar controls analítics periòdics per monitorar el nivell d'anticoagulació i fer els ajustos de la dosi corresponents. El paràmetre que s'utilitza és la ràtio normalitzada internacional (**INR**), un càlcul estandarditzat del temps de protrombina (TP). El càlcul de l'INR permet establir un objectiu terapèutic, així com valors per sota dels quals augmenta el risc d'esdeveniments tromboembòlics i valors per sobre dels quals augmenta considerablement el risc d'hemorràgia (taula 6).

Taula 6. Objectiu terapèutic d'INR.⁽²⁶⁻³⁰⁾

	INR = 2-3
Objectiu terapèutic	<i>En la majoria de pacients amb FA portadors de vàlvules cardíaques mecàniques es recomana augmentar el rang d'INR a 2,5-3,5.</i> <i>En casos puntuals, segons el risc tromboembòlic i hemorràgic del pacient, i a criteri de l'especialista en hematologia, l'objectiu d'INR també pot augmentar.</i>
Altres consideracions	L'eficàcia dels AVK en la prevenció d'esdeveniments tromboembòlics disminueix ràpidament amb valors d'INR < 2. El risc de sagnat augmenta especialment a partir de valors d'INR > 4.

Per mesurar el grau de control de l'anticoagulació s'ha de calcular el **temps en rang terapèutic (TRT)** de cada pacient. Hi ha dos mètodes principals:

- **Mètode de Rosendaal:** permet calcular el percentatge de temps que el pacient està dins del rang 2-3. Per al càlcul s'estima l'INR diari assumint que els canvis entre determinacions

consecutives són lineals en el temps, tot i que a la pràctica no sol ser així. És el mètode d'elecció però té l'inconvenient que requereix de calculadores informàtiques específiques.

- **Mètode directe:** permet calcular el percentatge de determinacions d'INR que estan dins del rang 2-3. Es calcula dividint el nombre de determinacions dins de rang entre el total de determinacions disponibles per un període determinat de temps.

En qualsevol dels dos casos el període de valoració del TRT ha de ser d'almenys 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.⁽¹⁾

Tot i que estan descrites definicions diferents sobre el grau de control de l'INR, s'accepta com a bon control un **TRT \geq 65%** calculat pel **mètode de Rosendaal** i un **TRT \geq 60%** calculat pel **mètode directe**.⁽¹⁾

Dosificació i seguiment:

Abans d'iniciar un AVK es recomana disposar d'una analítica recent amb hemograma, funció renal, funció hepàtica i proves de coagulació. Quan es comença el tractament es desconeix quina dosi necessitarà cada pacient, per la qual cosa 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.^(29,31,32)

Posteriorment la dosi s'ha d'ajustar en funció dels controls d'INR fins a trobar la dosi total setmanal (DTS; suma del total de mil·ligrams en una setmana) adequada. El primer **control d'INR** cal fer-lo als 3-6 dies i després la periodicitat depèn dels resultats obtinguts. Quan s'ha assolit una **dosi estable**, es recomana realitzar controls **cada 4-6 setmanes**. L'actitud a seguir davant de valors d'INR fora del rang terapèutic és la següent:

- **Buscar una causa externa que ho justifiqui:** interaccions amb altres medicaments, processos patològics intercurrents, canvis en la dieta, ingesta d'alcohol o errors de dosificació.
Si s'identifica una causa, cal valorar si és puntual o persistent abans de fer canvis en la dosi.
 - Si és puntual s'ha de corregir la causa i mantenir la DTS, si bé es pot fer un ajust puntual en la dosi del dia per corregir més ràpidament l'INR.
 - Si és persistent s'ha de canviar la DTS.Si no s'identifica una causa, també s'ha de canviar la DTS.
- **Ajustar la dosi:** els ajustos de dosi s'han de fer a partir de la DTS. En general els canvis consisteixen en augmentar o disminuir la DTS un 5-20%. Després d'un canvi, s'ha d'avançar el següent control d'INR.

Es recomana prendre els AVK a la tarda o al vespre i sempre a la mateixa hora. Això permet modificar la dosi el mateix dia si el control de l'INR mostra valors fora del rang terapèutic.

Hi ha descrites diferents pautes d'inici i de modificació de la dosi en funció dels resultats de l'INR, i existeixen eines de suport informàtic incorporades en algunes estacions clíniques. Tot i que es recomana seguir els protocols de cada centre, a continuació es descriu una pauta estàndard d'inici i seguiment del tractament amb AVK (taules 7 i 8).

Taula 7. Exemple de pauta d'inici amb els AVK.⁽²⁹⁻³²⁾

	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*	

*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).

Taula 8. Exemple de pauta d'ajust de la dosi dels AVK en funció del resultat de l'INR (objectiu 2-3).^(31,32)

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

DTS: dosi total setmanal.

*En pacients que requereixen dosis molt baixes d'acenocumarol (DTS < 7 mg), s'ha de plantejar canviar a warfarina per facilitar el maneig i el control de l'INR.

**En general, es recomana realitzar els controls cada 28 dies (4 setmanes). En determinades situacions, si el pacient està estable i disposa de diversos controls previs d'INR en el rang terapèutic, es pot valorar ampliar el termini a 42 dies (6 setmanes).

†Per a més informació sobre què fer en cas d'hemorràgia, vegeu l'apartat 11. Maneig de les hemorràgies.

La **vitamina K** antagonitza l'efecte dels AVK. En general, no es recomana la seva administració si no hi ha hemorràgia, excepte si **INR ≥ 8** (en portadors de vàlvules cardíques mecàniques individualitzar la decisió atès el seu risc tromboembòlic elevat). Les màquines de control d'INR que s'utilitzen habitualment no indiquen resultats per sobre de 8 i, per tant, es desconeix quin és el valor real d'INR. Quan s'administra vitamina K és molt probable que el pacient estigui uns dies en rang subterapèutic, especialment si s'utilitzen dosis altes. En aquest context, es recomana administrar dosis baixes (2-3 mg per via oral), repetir el control a les 24 hores per valorar si es pot reiniciar l'AVK, disminuir la DTS un 20% i realitzar el control següent als 5-7 dies.

L'autocontrol per part del pacient és una modalitat de control dels AVK que ha mostrat bons resultats. Si es disposa dels mitjans necessaris, es pot valorar en pacients seleccionats. A més dels controls periòdics de l'INR i del càlcul del TRT, es recomana realitzar almenys un control analític anual amb hemograma, funció renal i funció hepàtica.

Vegeu l'annex 2 per consultar les presentacions disponibles i les característiques de cada AVK.

8.2. Anticoagulants orals directes (ACOD)

Els ACOD són fàrmacs que actuen directament interferint en la cascada de la coagulació. Actualment hi ha quatre ACOD comercialitzats en el nostre entorn: dabigatran, que és un inhibidor del factor IIa (trombina), i rivaroxaban, apixaban i edoxaban, que són inhibidors del factor Xa.

Les dades d'eficàcia i seguretat en pacients amb FA no valvular provenen principalment dels estudis pivot de cada anticoagulant respecte a warfarina: RE-LY⁽³³⁾ per dabigatran, ROCKET AF⁽³⁴⁾ per rivaroxaban, ARISTOTLE⁽³⁵⁾ per apixaban i ENGAGE AF-TIMI 48⁽³⁶⁾ per edoxaban. L'anàlisi detallada de cada un dels estudis es pot consultar als informes d'avaluació del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: [dabigatran](#), [rivaroxaban](#), [apixaban](#) i [edoxaban](#).

En l'anàlisi agregada dels estudis pivot no es van observar diferències en la taxa d'ictus isquèemics ni en la d'hemorràgies majors amb els ACOD respecte a warfarina ben controlada (TRT 58-68%), amb una mitjana de seguiment de 2,2 anys. No obstant això, el perfil d'hemorràgia va diferir entre els dos grups: amb els ACOD van ser menys freqüents les hemorràgies intracranials (reducció absoluta del 0,8%, NNH 132) però més freqüents les hemorràgies gastrointestinals (increment absolut del 0,5%, NNH 185). Com a variable secundària es va analitzar la mortalitat, que en termes absoluts va ser un 0,8% inferior amb els ACOD.⁽³⁷⁾ Durant el període postcomercialització s'han publicat nombrosos estudis observacionals amb resultats consistents als dels estudis pivot.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

No es disposa de comparacions directes entre els diferents ACOD i existeixen diferències importants entre els estudis pivot –característiques dels pacients (CHADS₂ basal, comorbiditats i antecedents d'ictus previ), definició de les variables, grau de control de l'INR en el grup de warfarina– que dificulten la realització de comparacions indirectes adequades entre ells.

Els ACOD no estan indicats en pacients amb FA valvular (estenosi mitral moderada-greu o portadors de vàlvules cardíacques mecàniques).^(7,41)

Característiques rellevants:

La farmacocinètica dels ACOD és més previsible que la dels AVK i s'administren a dosis fixes. Un aspecte fonamental és la utilització de les **dosis adequades segons les característiques dels pacients**, atès que la utilització de dosis diferents a les recomanades pot comprometre l'eficàcia i/o la seguretat del tractament.

Els ACOD no requereixen de controls analítics sistemàtics per monitorar el grau d'anticoagulació. Aquest potencial avantatge té com a contrapartida el desconeixement del nivell d'anticoagulació i de l'adherència i, per això, no eximeix de la necessitat de fer **educació sanitària** i un **seguiment** dels pacients tractats amb aquest tipus d'anticoagulants. La semivida i la durada de l'efecte dels ACOD és més curta que la dels AVK, per la qual cosa l'**adherència** al tractament és clau, ja que l'oblit de dosis o deixar de prendre l'ACOD pot ocasionar una disminució de l'efectivitat ràpidament i un augment del risc tromboembòlic (vegeu l'apartat 10.6. Adherència).^(42,43)

Tots els ACOD s'eliminen, en major o menor grau, per via renal, requereixen ajust de la dosi en pacients amb insuficiència renal (IR) i estan contraindicats en IR avançada. En aquest context,

com s'explica a continuació, es recomana monitorar periòdicament la funció renal.^(1,43) D'altra banda, amb l'edoxaban s'ha observat que en pacients amb FGe elevat (≥ 90 ml/min/1,73 m²) hi ha indicis que l'eficàcia podria ser menor que la de warfarina ben controlada, per la qual cosa es recomana valorar minuciosament la relació benefici-risc d'aquest anticoagulant en funció del filtrat glomerular[†].^(44,45)

Dosificació i seguiment:

Abans d'iniciar un ACOD es recomana disposar d'una analítica recent amb hemograma, funció renal, funció hepàtica i proves bàsiques de coagulació. Per valorar la **funció renal** es poden utilitzar les fórmules **CKD-EPI** i **MDRD**. Tanmateix, 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** perquè en aquestes situacions el FGe pot estar sobreestimat i resultar en una sobredosificació de l'ACOD.

La dosi de l'ACOD depèn de la funció renal i d'altres característiques dels pacients (edat, pes, tractament concomitant, etc.). Les dosis recomanades es poden consultar a la taula 9.

Taula 9. Posologia recomanada per als ACOD.

	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 pacients seleccionats	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 $\geq 1,5$ mg/dl (≥ 133 μ mol/l)	Ús concomitant d'inhibidors gp-P (ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazole)

Cr: creatinina sèrica; FGe: filtrat glomerular estimat; GI: gastrointestinal; gp-P: glicoproteïna P; TE: tromboembòlic.

*Pacients amb gastritis, esofagitis o reflux gastroesofàgic.

[†]En pacients de pes baix, obesos i en els d'edat molt avançada, es recomana adaptar el resultat que proporciona el laboratori (CKD-EPI o MDRD en ml/min/1,73 m²) a la superfície corporal real del pacient o calcular l'aclariment de creatinina amb la fórmula de **Cockcroft-Gault** atès que en aquestes situacions el FGe pot estar sobreestimat i resultar en una sobredosificació de l'ACOD. Les dades en pacients amb FGe 15-30 ml/min són limitades, per la qual cosa es recomana precaució.

[†]Si a l'analítica no es disposa de valors de FGe > 60 ml/min/1,73 m², es recomana calcular-ho manualment.

Durant el tractament la **funció renal** s'ha d'avaluar almenys de forma **anual**, i més freqüentment en pacients amb malaltia renal crònica (FGe < 60 ml/min), edat molt avançada, múltiples comorbiditats o en situacions en les quals se sospita que la funció renal es pot haver deteriorat (per exemple, deshidratació per diarrea, diüresi excessiva o baixa ingesta oral).^(42,43)

Adicionalment es recomana realitzar controls anuals de l'hemograma, la funció hepàtica i el pes corporal. S'aconsella augmentar la freqüència dels controls en cas d'elevació significativa dels enzims hepàtics durant el tractament o si se sospita que la funció hepàtica pot haver empitjorat (per exemple, si s'observa icterícia o astènia intensa) o que hi ha alguna hemorràgia activa (per exemple, pèrdues gastrointestinals cròniques).^(42,43)

Vegeu l'annex 2 per consultar les presentacions disponibles i les característiques de cada ACOD.

9. Ús de l'anticoagulació oral en situacions especials

9.1. Malaltia renal crònica

La prevalença de l'FA en pacients amb malaltia renal crònica és més alta que en la població general. Així mateix, els pacients amb FA i malaltia renal crònica tenen un risc augmentat de patir esdeveniments tromboembòlics, i també més risc d'hemorràgia durant el tractament amb anticoagulants. Aquests riscos augmenten a mesura que disminueix el FG.^(43,46,47)

Mentre que en la IR lleu i moderada els beneficis de l'anticoagulació són més clars, existeixen incerteses en els pacients amb IR greu, especialment en l'avançada (FGe < 15 ml/min) i l'hemodiàlisi. Els pacients amb aquest grau d'afectació renal tenen un risc d'hemorràgia alt i, d'altra banda, són exclosos de la majoria dels assaigs clínics, així que les dades d'eficàcia i seguretat dels anticoagulants orals en aquesta població són escasses. Per tant, en pacients amb FGe < 15 ml/min o en hemodiàlisi, es recomana valorar individualment la necessitat de TAO.^(2,6,43,46,48,49)

Selecció de l'anticoagulació:

Per a l'anticoagulació de pacients diagnosticats d'FA amb malaltia renal crònica, cal seguir les recomanacions establertes a l'apartat 7 però tenint en compte una sèrie de consideracions addicionals que es detallen a continuació.

- 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. En aquest sentit, es recomana un **seguiment més estret de l'INR**.
- Tots els **ACOD s'excreten**, en major o menor percentatge, per **via renal** (dabigatran > edoxaban > rivaroxaban > apixaban). La disminució de la funció renal pot provocar l'acumulació dels ACOD i augmentar el risc d'hemorràgia. Per tant, el correcte **ajustament de la dosi** és fonamental per evitar problemes de seguretat. Es poden consultar les recomanacions d'ajust de dosi segons el grau d'afectació renal a la taula 10.
 - Dabigatran és l'ACOD amb més eliminació renal. Està contraindicat en pacients amb IR greu (FGe < 30 ml/min) i cal tenir precaució en la IR moderada (FGe 30-49 ml/min).⁽⁵⁰⁾
 - Rivaroxaban, apixaban i edoxaban es poden utilitzar en pacients amb IR greu (FGe 15-29 ml/min), però cal reduir la dosi. No obstant això, es recomana precaució i un seguiment més estricte dels pacients atès que l'experiència en aquesta població és molt limitada i l'eficàcia i la seguretat no estan ben establertes.
 - No es recomana utilitzar els ACOD en pacients amb IR avançada (FGe < 15 ml/min) o en hemodiàlisi.

Taula 10. Recomanacions d'ajustament de la dosi dels ACOD en pacients amb malaltia renal.⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾

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 característiques següents [≥ 80 anys, pes ≤ 60 kg, Cr ≥ 1,5 mg/dl o 133 µmol/L]	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		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.

†Les dades en pacients amb FGe 15-29 ml/min són molt limitades, per la qual cosa es recomana precaució durant el tractament amb els ACOD.

9.2. Malaltia hepàtica

La malaltia hepàtica avançada s'associa a un augment del risc hemorràgic pel descens en la síntesi de factors de coagulació, però també augmenta el risc tromboembòlic.^(43,55) En aquest sentit, és fonamental avaluar els beneficis i els riscos del TAO en tots els pacients amb malaltia hepàtica, especialment en cas d'afectació greu. Els anticoagulants orals estan contraïndicats en pacients amb hepatopatia associada a coagulopatia amb risc clínicament rellevant d'hemorràgia, i s'han d'usar amb molta precaució i valorar individualment la seva indicació en pacients amb cirrosi hepàtica amb hipertensió portal pel risc de sagnat per varius esofàgiques, que es pot minimitzar si s'instaura tractament profilàctic.

D'altra banda, en relació amb els anticoagulants orals, l'alteració de la funció hepàtica afecta l'eliminació dels fàrmacs amb metabolisme hepàtic (sobretot els AVK, rivaroxaban i apixaban) i s'han descrit casos d'hepatotoxicitat.^(43,55)

Selecció de l'anticoagulació:

Per a l'anticoagulació de pacients diagnosticats d'FA i malaltia hepàtica, cal seguir les recomanacions establertes a l'apartat 7 però tenint en compte una sèrie de consideracions addicionals que es detallen a continuació.

- Els **AVK** es poden utilitzar en pacients amb **qualsevol grau de malaltia hepàtica**. No obstant això, l'alteració de la funció hepàtica ocasiona una variabilitat més elevada dels valors d'INR i es recomana un **seguiment més estret**. El maneig dels pacients amb INR basal alterat és complex, per la qual cosa s'aconsella que el seguiment sigui realitzat per un especialista en hematologia.

- L'evidència d'ús dels **ACOD** en pacients amb cirrosi hepàtica o amb elevació significativa dels enzims hepàtics és **limitada**. Les recomanacions d'utilització en funció del grau de malaltia hepàtica es poden consultar a la taula 11.

Taula 11. Recomanacions d'ús dels ACOD en pacients amb malaltia hepàtica.^(43,51-54)

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

*L'escala Child-Pugh és un sistema d'estadificació utilitzat per avaluar el pronòstic de les malalties hepàtiques, especialment de la cirrosi hepàtica. Té en compte cinc paràmetres: l'encefalopatia, l'ascites, la bilirubina, l'albumina i l'INR.

9.3. Pacients d'edat molt avançada pluripatològics i amb discapacitat

La prevalença de l'FA en pacients d'edat molt avançada és elevada, atès que aquesta augmenta amb l'edat. Això fa que sigui habitual prendre decisions farmacoterapèutiques en pacients complexos amb coexistència de diverses malalties cròniques que condicionen una situació clínica fràgil i vulnerable. Aquests pacients normalment han estat exclosos dels assaigs clínics, per la qual cosa es disposa d'informació limitada sobre els beneficis i els riscos del tractament anticoagulant.

Malgrat que l'evidència és escassa, i per tant la decisió sobre iniciar, mantenir o suspendre el TAO s'ha d'**individualitzar**, cal tenir en compte les consideracions següents:

- Els riscos tromboembòlics i hemorràgics s'incrementen amb l'edat. En general, el risc de patir esdeveniments tromboembòlics en pacients no anticoagulats excedeix el risc d'hemorràgia dels anticoagulants orals.^(2,56)
- **No** s'han d'utilitzar els **antiagregants** com a alternativa als anticoagulants orals per a la prevenció d'esdeveniments tromboembòlics en FA perquè no han demostrat avantatges ni en eficàcia ni en seguretat respecte a l'anticoagulació.^(2,9)
- El risc augmentat de caigudes no és un motiu per no realitzar tractament amb anticoagulants orals, excepte en pacients amb trastorns greus de la marxa i/o caigudes molt freqüents no controlables.^(2,3) Per a tots els pacients, es recomana realitzar intervencions per minimitzar el risc de caigudes:
 - activitat física adaptada i supervisada,
 - revisar i ajustar la medicació que pugui incrementar aquest risc, com els psicofàrmacs, i
 - avaluar l'entorn on viu el pacient per detectar situacions de risc i realitzar, si és possible, canvis en l'entorn físic.

- La presència de deteriorament cognitiu o demència no és una contraindicació per a 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.^(2,57,58)
- Es pot valorar la retirada del TAO en pacients en els quals, pel seu estat general i esperança de vida, no es consideren adequats els tractaments preventius. Es recomana que la decisió de retirar el tractament s'efectuï de manera individualitzada i mitjançant un consens explícit entre els professionals sanitaris, el pacient i la seva família i cuidadors.

9.4. Embaràs i lactància

L'FA augmenta el risc de complicacions per a la mare i el fetus. En aquest sentit, 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.

L'embaràs *per se* és una situació que incrementa el risc tromboembòlic, per la qual cosa la necessitat d'anticoagulació requereix d'una valoració multidisciplinària acurada. La selecció del tractament anticoagulant ha de ser individualitzada, considerant els aspectes següents:^(2,29,59,60)

- Les **heparines de baix pes molecular** (HBPM) no travessen la barrera placentària i, per tant, són la **teràpia d'elecció**, especialment durant el primer trimestre i l'etapa final de l'embaràs. Es recomana que el seguiment sigui realitzat per un especialista en hematologia que ha de valorar la necessitat de realitzar controls anti-Xa per ajustar la dosi.
- **No** s'han d'utilitzar els **AVK** durant el **primer trimestre** atès que poden provocar malformacions òssies i alteracions neurològiques en el fetus, ni durant l'**últim mes d'embaràs** pel risc d'hemorràgia cerebral fetal durant el part vaginal.
- Es pot valorar utilitzar els AVK durant el segon trimestre i els dos primers mesos del tercer trimestre perquè la incidència descrita de complicacions fetals és molt baixa.
- Els **ACOD no s'han d'utilitzar durant l'embaràs** ja que travessen la barrera placentària i les dades disponibles de teratogènia en humans són molt escasses.

En general, es desaconsella l'embaràs durant el tractament amb AVK o ACOD. Es recomana que les dones amb FA en edat fèrtil i desig de gestació tractades amb anticoagulants orals siguin remeses a unitats especialitzades per a consell gestacional previ a l'embaràs i per al seguiment durant l'embaràs, especialment si presenten cardiopaties congènites o són portadores de pròtesis mecàniques. Abans de la gestació pot ser útil la valoració per part d'un cardiòleg especialitzat en tractaments intervencionistes.

Pel que fa a la **lactància materna**, es poden utilitzar els AVK i les HBPM, mentre que els ACOD no estan recomanats.

9.5. Cardioversió

La cardioversió és un tractament de control del ritme que es realitza en pacients amb FA amb l'objectiu de restablir el ritme sinusal i millorar la simptomatologia. Pot ser farmacològica, mitjançant fàrmacs antiarrítmics, o elèctrica, i en determinats pacients es poden combinar les dues estratègies. Comporta un **risc tromboembòlic inherent** que es redueix substancialment si es realitza un tractament anticoagulant adequat.

Anticoagulació abans del procediment:^(2,6,43,61)

- En pacients amb FA o flutter auricular de > 48 hores o de durada desconeguda, es recomana anticoagulació efectiva durant un **mínim de tres setmanes** abans de la cardioversió. Com a alternativa, quan es prefereix una cardioversió precoç, es pot realitzar una ecocardiografia transesofàgica (ETE) per descartar la presència de trombes intracavitaris, inclosos els dels apèndixs auriculars.
- En pacients amb FA o flutter auricular de ≤ 48 hores de durada, es recomana la cardioversió precoç. Atès que l'evidència sobre la necessitat de realitzar ETE i sobre l'elecció de l'anticoagulació és més limitada, es recomana seguir els protocols de cada centre.

Anticoagulació després del procediment:^(2,6,43,61)

- De manera general, després d'una cardioversió efectiva, s'ha de mantenir l'anticoagulació durant **quatre setmanes** ja que el risc tromboembòlic persisteix durant un temps. Posteriorment, s'ha de valorar la necessitat de mantenir el tractament anticoagulant a llarg termini en funció del risc tromboembòlic de cada pacient (**escala CHA₂DS₂-VASc**).
- En pacients en els quals la cardioversió no ha estat efectiva, s'ha de valorar individualment la necessitat de tractament anticoagulant a llarg termini en funció del risc tromboembòlic de cada pacient (**escala CHA₂DS₂-VASc**).

Selecció de l'anticoagulació:

Aquestes recomanacions s'apliquen per a pacients candidats i programats per a cardioversió. Per a la resta de pacients diagnosticats d'FA amb criteri d'anticoagulació, cal seguir les recomanacions establertes a l'apartat 7. D'altra banda, cal informar el pacient que, un cop transcorregudes les quatre setmanes de tractament anticoagulant després de la cardioversió, a criteri clínic, els ACOD poden ser substituïts pels AVK realitzant una correcta transició entre ells.

- Pacients ja anticoagulats durant un mínim de tres setmanes: mantenir el tractament anticoagulant previ.
- Pacients no anticoagulats prèviament programats per a cardioversió electiva: iniciar el tractament anticoagulant amb un AVK o un ACOD[‡] segons les característiques i les preferències del pacient.

[‡] Rivaroxaban⁽⁹³⁾, apixaban⁽⁹⁴⁾ i edoxaban⁽⁹⁵⁾ són els ACOD que disposen d'estudis específics en aquesta situació en el moment de la publicació de la pauta.

- Pacients no anticoagulats prèviament i programats per a cardioversió precoç: iniciar el tractament anticoagulant amb heparina o un ACOD[§] abans del procediment.

En pacients tractats amb AVK, s'ha de mantenir l'INR en el rang 2-3 per considerar l'anticoagulació com a efectiva. Per als ACOD, és imprescindible utilitzar les dosis adequades, remarcar la importància de l'adherència i preguntar al pacient si s'ha pres correctament el tractament, ja que no hi ha cap mètode analític per saber si l'anticoagulació ha estat efectiva.

9.6. Ablació de l'FA per catèter

L'ablació de l'FA amb catèter és una tècnica emprada per restablir el ritme sinusal en pacients amb FA, recomanada 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 i es recomana seguir els **protocols d'anticoagulació de cada centre**. L'ablació comporta un **risc tromboembòlic inherent** que es redueix substancialment si es realitza un tractament anticoagulant adequat. D'altra banda, l'anticoagulació pot dificultar el maneig en cas de sagnat durant el procediment.

Anticoagulació abans i després del procediment:^(2,6,61,62)

Aquestes recomanacions s'apliquen per a pacients candidats i programats per a l'ablació. Per a la resta de pacients diagnosticats d'FA amb criteri d'anticoagulació, cal seguir les recomanacions establertes a l'apartat 7. D'altra banda, cal informar el pacient que, un cop transcorregudes les vuit setmanes de tractament anticoagulant després de l'ablació, a criteri clínic, els ACOD poden ser substituïts pels AVK realitzant una correcta transició entre ells.

- En general, es recomana anticoagulació efectiva amb AVK o ACOD** durant un mínim de tres setmanes abans del procediment en pacients amb factors de risc tromboembòlic ($CHA_2DS_2-VASc \geq 2$).
- L'ús de pautes ininterrompudes d'anticoagulació oral (AVK o ACOD) sembla ser segur i és el que se sol recomanar, si bé en el cas dels ACOD** es pot valorar ometre una o dues dosis abans del procediment.
- Després de l'ablació s'ha de mantenir sempre l'anticoagulació oral durant **vuit setmanes** ja que el risc tromboembòlic persisteix durant un temps. Posteriorment, s'ha de valorar la necessitat de mantenir el tractament anticoagulant a llarg termini en funció del risc tromboembòlic de cada pacient (**escala CHA_2DS_2-VASc**).

En pacients tractats amb AVK, s'ha de mantenir l'INR en el rang 2-3 per considerar l'anticoagulació com a efectiva. Per als ACOD, és imprescindible utilitzar les dosis adequades, remarcar la importància de l'adherència i preguntar al pacient si s'ha pres correctament el tractament, ja que no hi ha cap mètode analític per saber si l'anticoagulació ha estat efectiva.

[§] Rivaroxaban⁽⁹³⁾, apixaban⁽⁹⁴⁾ i edoxaban⁽⁹⁵⁾ són els ACOD que disposen d'estudis específics en aquesta situació en el moment de la publicació de la pauta. Es recomana consultar les fitxes tècniques de [rivaroxaban](#), [edoxaban](#) i [apixaban](#) per a més informació sobre les instruccions d'ús dels ACOD en aquesta situació.

^{**} Rivaroxaban⁽⁹⁶⁾, dabigatran⁽⁹⁷⁾ i apixaban⁽⁹⁸⁾ són els ACOD que disposen d'estudis específics en aquesta situació en el moment de publicació de la pauta.

9.7. Malaltia arterial coronària i perifèrica en pacients amb FA

La **malaltia arterial coronària** afecta un 15-30% dels pacients amb FA, dels quals un percentatge significatiu pateix una síndrome coronària aguda (SCA) o és sotmès a una intervenció coronària percutània (ICP) amb implantació d'*stent*.

El maneig d'aquests pacients és complex ja que requereixen **tractament concomitant amb un anticoagulant oral i dos antiagregants (teràpia triple antitrombòtica) o un antiagregant (teràpia doble antitrombòtica)**, almenys de forma temporal. La combinació de l'anticoagulació oral amb el tractament antiagregant **augmenta** significativament el risc de **complicacions hemorràgiques**, especialment en el cas de la teràpia triple antitrombòtica. S'ha d'evitar associar aquests tractaments en pacients sense indicació clara per a l'antiagregació i es recomana limitar la durada de la teràpia triple antitrombòtica amb un anticoagulant oral i dos antiagregants al temps mínim necessari.^(43,63)

La teràpia triple antitrombòtica és la combinació d'un anticoagulant oral (AVK o ACOD), l'AAS i el clopidogrel. La teràpia doble antitrombòtica és la combinació d'un anticoagulant oral (AVK o ACOD) amb un antiagregant (inhibidor del P2Y12 o AAS). La teràpia doble antiagregant és la combinació de dos antiagregants (inhibidor del P2Y12 i AAS)

El maneig dels antitrombòtics durant l'ICP i la selecció i la durada de la pauta d'antiagregants en pacients tractats amb anticoagulants orals, ha de ser **individualitzada** en funció del risc isquèmic (aterotrombòtic i cardioembòlic) i hemorràgic del pacient, i valorada per l'especialista en cardiologia, considerant els aspectes següents.^(2,43,63,64)

- Durant l'ICP s'ha d'administrar doble antiagregació i heparina a tots els pacients seguint els protocols de cada centre. Per obtenir informació sobre el maneig del TAO durant el periprocediment en cas d'ICP, vegeu l'apartat 12. Maneig perioperatori i periprocediment del tractament anticoagulant oral.
- Els pacients tractats amb anticoagulants orals que pateixen una SCA i/o són sotmesos a una ICP amb col·locació d'*stents* requereixen tractament concomitant amb un o dos antiagregants, normalment durant 12 mesos.
 - S'ha de plantejar la teràpia triple antitrombòtica en funció de la relació entre el risc isquèmic i hemorràgic del pacient. La seva durada s'ha d'individualitzar, fins a un màxim de sis mesos. Posteriorment s'ha de mantenir tractament doble amb un anticoagulant oral i un antiagregant.
 - La teràpia doble antitrombòtica amb un anticoagulant oral i un antiagregant (preferentment clopidogrel) és una alternativa a la teràpia triple antitrombòtica que s'ha de valorar en funció del risc isquèmic i hemorràgic del pacient.
 - Es recomana suspendre l'antiagregació i mantenir només el tractament amb l'anticoagulant oral en pacients amb malaltia coronària estable (≥ 1 any sense esdeveniments coronaris). En pacients amb risc hemorràgic alt i risc isquèmic baix es pot valorar suspendre l'antiagregant als sis mesos. D'altra banda, es pot valorar mantenir el tractament concomitant amb un únic antiagregant en pacients seleccionats que presentin un risc molt alt d'esdeveniments coronaris.

- És aconsellable que, quan el pacient sigui donat d'alta de l'hospital, disposi d'una pauta detallada de l'antiagregació prevista realitzada per l'especialista en cardiologia.
- S'han d'utilitzar dosis baixes d'AAS (≤ 100 mg).
- No es recomanen el ticagrelor o el prasugrel en la teràpia triple antitrombòtica amb un anticoagulant oral i l'AAS. En la teràpia doble antitrombòtica, l'inhibidor del P2Y₁₂ d'elecció també és el clopidogrel.
- Quan s'utilitzen els AVK en combinació amb antiagregants, especialment en la teràpia triple antitrombòtica, es recomana mantenir en la mesura del possible valors d'INR entre 2 i 2,5, i en qualsevol cas evitar tenir sistemàticament valors tant per sota com per sobre del rang terapèutic general (2-3). Quant als ACOD^{††}, es recomana usar les dosis indicades a la fitxa tècnica per a l'FA i seguir les recomanacions estàndard d'ajust de dosi en funció de les característiques del pacient.
- L'ús d'inhibidors de la bomba de protons (IBP) està recomanat en pacients tractats amb anticoagulants orals i antiagregants, sobretot en cas de teràpia triple antitrombòtica, per reduir el risc d'hemorràgia gastrointestinal.

En pacients amb indicació de TAO per l'FA i **malaltia arterial perifèrica** cal considerar els aspectes següents.^(65,66)

- Per a la majoria de pacients, es recomana utilitzar anticoagulants orals en monoteràpia.
- Després de la cirurgia endovascular de revascularització, es pot considerar la teràpia doble amb un antiagregant (AAS o clopidogrel) i un anticoagulant oral durant almenys un mes en pacients en els quals el risc isquèmic i d'oclusió sigui més alt que el risc hemorràgic.
- Es pot valorar mantenir el tractament amb un anticoagulant oral i un únic antiagregant en pacients seleccionats que requereixin també antiagregació per altres patologies, per exemple la malaltia coronària, i que presentin un risc molt alt d'esdeveniments coronaris.

9.8. Ictus isquèmic en pacients amb FA

L'ictus isquèmic és la principal complicació de l'FA. Malgrat que el TAO té un paper fonamental en la prevenció dels ictus i altres esdeveniments tromboembòlics, la incidència anual d'ictus en pacients anticoagulats és d'aproximadament l'1-1,5%.^(37,43) A més, els antecedents d'ictus, AIT o embòlia sistèmica formen part de l'escala CHA₂DS₂-VASc i són un dels principals factors de risc per patir un altre esdeveniment tromboembòlic.

El maneig agut de l'ictus i la decisió sobre l'estratègia de reinici del TAO (quan i quin tractament antitrombòtic utilitzar) ha de ser **individualitzada**, segons les característiques i la situació del pacient, i valorada per l'especialista en neurologia, considerant els aspectes següents:^(2,43,67)

- El tractament trombolític intravenós no s'ha d'administrar a pacients tractats amb anticoagulants orals, excepte que es pugui descartar la presència d'efecte anticoagulant:
 - AVK: en general, es considera segura l'administració de fàrmacs trombolítics si l'INR és $\leq 1,7$.

^{††} Rivaroxaban⁽⁹⁹⁾ i dabigatran⁽¹⁰⁰⁾ són els ACOD que disposen d'estudis específics en aquesta situació en el moment de publicació de la pauta.

- ACOD: es pot valorar la trombólisi si les proves quantitatives mostren que les concentracions plasmàtiques dels ACOD són mínimes (vegeu l'apartat 10.5. Proves de coagulació) o si han passat més de 48 hores des de l'última presa en pacients amb funció renal normal. L'evidència sobre l'ús de l'idarucizumab per revertir l'efecte del dabigatran abans de la trombólisi és molt limitada i només s'han descrit alguns casos aïllats amb desenllaços diferents.⁽⁶⁸⁾
- En cas de contraindicació al tractament trombolític intravenós, una possible alternativa per a determinats pacients és la trombectomia mecànica.⁽⁶⁹⁾ Aquest procediment, igual que la trombólisi farmacològica, ha de ser realitzat per personal altament especialitzat.
- Abans de reiniciar el TAO, s'ha de valorar individualment el risc de recurrència d'esdeveniments isquèmics i el risc de transformació hemorràgica de l'ictus. De manera general, es considera raonable reiniciar-lo de 4 a 14 dies després de l'aparició dels símptomes en funció de la gravetat de l'ictus.
- No hi ha evidència que indiqui quina és la millor pauta d'anticoagulació oral en pacients que han patit un ictus mentre ja estaven tractats amb anticoagulants orals. S'ha d'individualitzar la decisió després de considerar, entre d'altres, l'etiologia de l'ictus, el grau de control de l'INR (TRT) en el cas dels AVK i la dosi utilitzada, la funció renal i l'adherència per als ACOD.
 - En pacients tractats amb AVK amb bon control de l'INR mesurat amb el TRT, s'ha de valorar el canvi a un ACOD.⁽¹⁾
 - En pacients tractats amb ACOD a dosis adequades i amb una adherència bona, s'ha de plantejar el canvi a un AVK, o a un altre ACOD.
- En la prevenció secundària de l'ictus isquèmic en pacients que han patit un ictus cardioembòlic i presenten contraindicació a l'anticoagulació oral a llarg termini, una altra opció descrita a les guies de pràctica clínica és el tancament de l'apèndix auricular esquerre.
- Per a la gran majoria de pacients que han patit un ictus cardioembòlic durant el tractament amb anticoagulants orals, no es recomana l'addició d'un antiagregant. Si existeix ateromatosis greu de gran vas, i el risc hemorràgic del pacient és baix, es podria valorar el tractament combinat.

10. Aspectes de maneig pràctic dels anticoagulants orals

10.1. Proves de coagulació

Com ja s'ha comentat, l'activitat anticoagulant dels **AVK** es monitora a través de l'**INR**, un càlcul estandarditzat del TP. Els valors d'INR es fan servir per ajustar les dosis i també són importants per decidir l'actitud terapèutica en cas de complicacions hemorràgiques, cirurgia o procediment invasiu, entre d'altres.

Pel que fa als **ACOD**, encara que s'utilitzen a dosis fixes i que no s'han de fer controls sistemàtics de coagulació, en **situacions especials**, com una hemorràgia greu o davant de la necessitat de realitzar una intervenció quirúrgica urgent, **pot ser necessari conèixer el grau d'anticoagulació i d'exposició a l'ACOD**.

- La sol·licitud de proves per quantificar les concentracions plasmàtiques dels ACOD (taula 12) ha de ser valorada per un especialista en hematologia.
- L'efecte dels ACOD en les proves bàsiques de coagulació és variable i depèn de la sensibilitat dels reactius i de l'ACOD utilitzat (taula 12). L'ús d'aquestes proves aporta informació qualitativa i, a l'hora d'interpretar els resultats, és fonamental conèixer l'hora d'administració de l'ACOD en relació amb el moment d'extracció de l'analítica per saber si ja s'han assolit les concentracions plasmàtiques màximes.

Taula 12. Efecte dels ACOD i interpretació de les proves de coagulació. ^(43,61,70–72)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Proves quantitatives*				
TTd	Vàlid	No vàlid	No vàlid	No vàlid
TCE	Vàlid	No vàlid	No vàlid	No vàlid
ACE	Vàlid	No vàlid	No vàlid	No vàlid
Anàlisi anti-Xa calibrada	No vàlid	Vàlid	Vàlid	Vàlid
Proves qualitatives**				
TP [†]	No vàlid	Prolongat , implica presència de rivaroxaban en sang	No vàlid	Prolongat , difícil d'interpretar
TT	Prolongat , implica presència de dabigatran en sang [¥]	No vàlid	No vàlid	No vàlid
TTPa [†]	Prolongat , implica presència de dabigatran en sang [¥]	No vàlid	No vàlid	No vàlid

ACE: anàlisi cromogènica d'ecarina; TCE: temps de coagulació d'ecarina; TP: temps de protrombina; TT: temps de trombina; TTd: temps de trombina diluït; TTPa: temps de tromboplastina parcial activada.

*La sol·licitud de proves per quantificar les concentracions plasmàtiques dels ACOD ha de ser valorada per un especialista en hematologia.

**Es recomana consultar amb el servei d'hematologia en cas de dubte sobre la interpretació dels resultats de les proves bàsiques de coagulació en pacients tractats amb ACOD.

†La sensibilitat d'aquestes proves a la presència d'anticoagulant depèn del reactiu utilitzat. En aquest sentit, és important conèixer la tècnica utilitzada. Que la sensibilitat sigui baixa significa que, encara que hi hagi activitat anticoagulant, els valors de TP i TTPa poden ser normals.

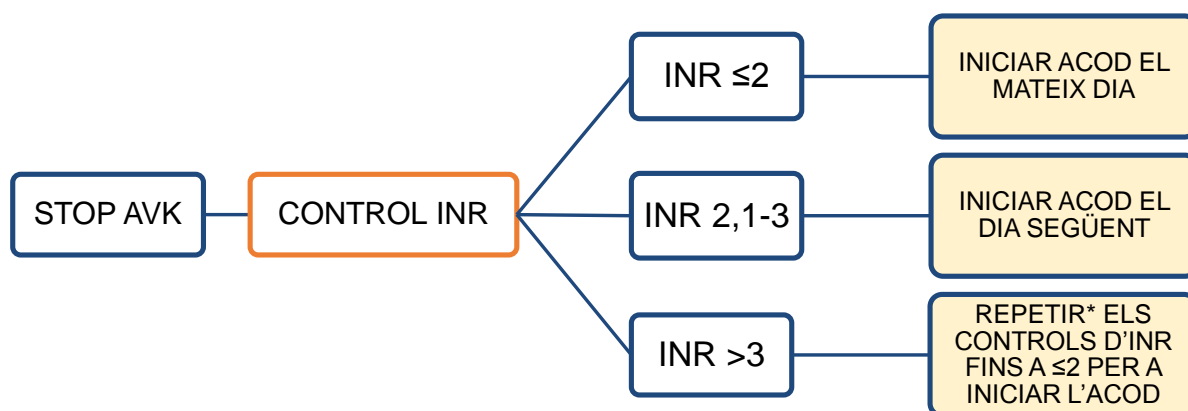
¥El TT té major sensibilitat al dabigatran que el TTPa.

10.2. 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 tant tromboembòliques com hemorràgiques.
- Quan es decideix canviar el tractament anticoagulant d'un pacient, **cal seguir les recomanacions d'intercanvi** per assegurar la continuïtat del tractament anticoagulant, però a la vegada minimitzar el risc d'hemorràgia per anticoagulació excessiva.
- Durant el procés d'intercanvi entre anticoagulants, la **determinació de l'INR** té un paper clau quan es vol iniciar o suspendre un AVK. En aquest sentit, cal tenir en compte que els ACOD poden influenciar els valors d'INR i, per tant, l'INR s'ha de mesurar just abans de la dosi d'ACOD següent.
- L'acenocumarol i la warfarina tenen característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques diferents que condicionen quan fer els controls d'INR. La warfarina tarda més en fer l'efecte i té una semivida d'eliminació més llarga que l'acenocumarol.

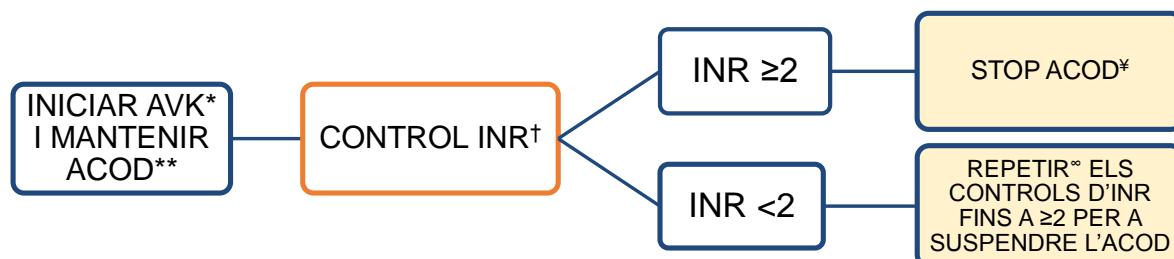
A continuació es presenten les recomanacions d'intercanvi entre els AVK, els ACOD i les heparines de baix pes molecular (HBPM).^(42,43,51-54,70,73,74) No s'inclou informació amb l'heparina no fraccionada perquè són canvis que se solen realitzar en l'àmbit hospitalari; en qualsevol cas, les recomanacions es poden consultar a les fitxes tècniques dels medicaments.

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 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.

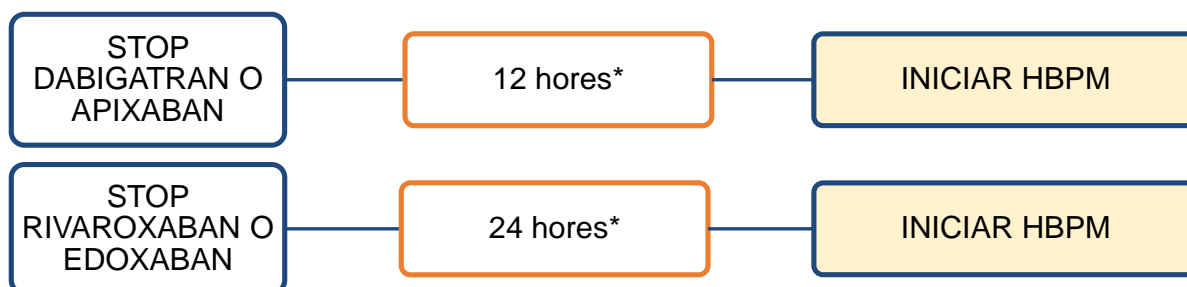
‡Una vegada s'ha suspès l'ACOD, es recomana repetir el control d'INR 24 hores després de l'última presa de l'ACOD.

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

Canvi d'AVK a HBPM:

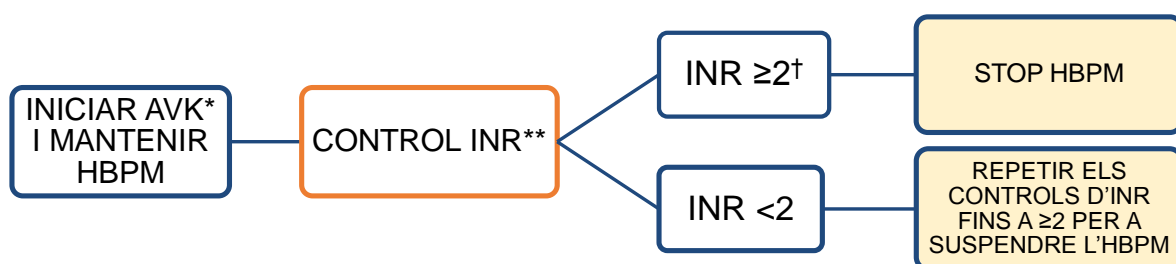


Canvi d'ACOD a HBPM:



*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 l'HBPM.

Canvi d'HBPM a AVK:

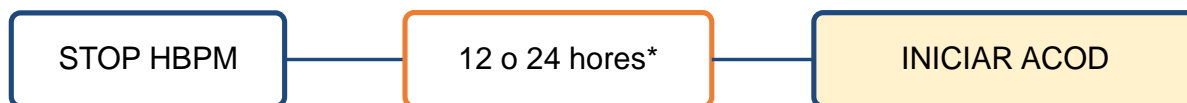


*No s'han d'administrar dosis de càrrega ni amb acenocumarol ni amb warfarina.

**Es recomana realitzar el primer control d'INR als 3-5 dies en funció de l'AVK iniciat.

†En general, es recomana tenir dues determinacions de l'INR ≥ 2 abans de suspendre l'HBPM.

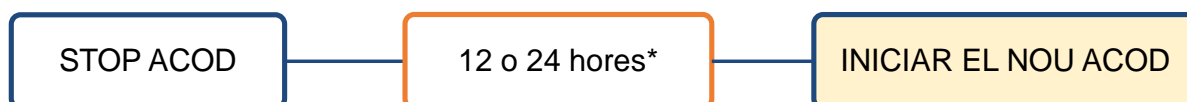
Canvi d'HBPM a ACOD:



*En funció de la posologia de l'HBPM.

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

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.

10.3. Errors de dosificació

Els professionals sanitaris i els pacients han de conèixer quina és l'actitud òptima a seguir en cas d'errors de dosificació. Cal informar el pacient sobre què fer en cas d'oblit de la dosi, de presa del doble de la dosi o d'error en la pauta, així com que contacti amb un metge en cas de sobredosi accidental.

Oblit de la dosi:

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. No obstant això, aquestes recomanacions poden variar en pacients amb risc tromboembòlic alt i/o risc hemorràgic baix, per indicació d'un especialista en hematologia.

- **AVK:** en cas d'adonar-se de l'oblit el mateix dia, s'ha de prendre la dosi oblidada; si se n'adona al dia següent, s'ha d'ometre la presa i apuntar l'oblit per comunicar-ho en la visita de control de l'INR.
- **ACOD que s'administren dues vegades al dia (dabigatran i apixaban):** s'ha de prendre la dosi fins a sis hores abans de la següent presa programada; si han passat més de sis hores des de l'oblit, s'ha d'ometre la presa i seguir amb la pauta habitual.
- **ACOD que s'administren una vegada al dia (rivaroxaban i edoxaban):** s'ha de prendre la dosi fins a 12 hores abans de la següent presa programada; si han passat més de 12 hores des de l'oblit, s'ha d'ometre la presa i seguir amb la pauta habitual.

Errors en la pauta o presa del doble de la dosi:

- **AVK:** en cas d'error en la pauta es recomana contactar amb un metge perquè decideixi l'actitud terapèutica a seguir. Si hi ha un dia de descans i per error no es fa, s'ha de descansar el dia següent i després seguir amb la pauta habitual.
- **ACOD que s'administren dues vegades al dia (dabigatran i apixaban):** en cas de prendre el doble de la dosi en una presa, s'ha d'ometre la següent dosi i després continuar amb la pauta habitual.
- **ACOD que s'administren una vegada al dia (rivaroxaban i edoxaban):** en cas de prendre el doble de la dosi en una presa, no s'ha d'ometre cap dosi i s'ha de seguir el dia següent amb la pauta habitual.

10.4. Interaccions farmacològiques i amb aliments

AVK:

- L'alimentació pot influir en l'efecte anticoagulant dels AVK, principalment per la **ingesta de vitamina K present en molts aliments**. N'hi ha en quantitats elevades en les parts verdes de les verdures, com les 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 cogombrets.

- Es recomana mantenir una **dieta saludable, equilibrada i relativament constant**, sense grans variacions en la ingesta dels aliments amb més contingut de vitamina K. Si la dieta es manté estable, les interaccions dels AVK amb els aliments generalment no tenen implicacions clíniques.
- S'ha d'advertir el pacient que si té intenció d'iniciar una dieta especial o si pateix problemes gastrointestinals persistents (per exemple, vòmits i/o diarrea) avisi el seu metge, atès que pot afectar el grau de control de l'anticoagulació.
- Els AVK també interaccionen amb alguns **productes d'herbolari i fitoteràpia**, encara que l'evidència disponible i la qualitat d'aquesta és limitada (taula 13).⁽⁷⁵⁾ De manera general, no es recomanen els productes d'herbolari i fitoteràpia, però cal avisar el pacient que informi el seu metge si pren algun producte per valorar la seva capacitat d'influir en l'INR.

Taula 13. Interaccions dels AVK amb productes d'herbolari i de fitoteràpia.

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

Taula adaptada de la revisió de Beikang et al.⁽⁷⁵⁾

*Si bé s'ha descrit la interacció, es pot usar l'all com a condiment en petites quantitats.

- 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**.
- Si s'ha d'iniciar un tractament crònic que s'espera que interaccioni amb els AVK, pot ser útil introduir el nou medicament uns dies abans del control següent per poder fer l'ajust de la pauta (DTS) dels AVK.
- Els **mecanismes d'interacció** amb els AVK són **diversos**, i les interaccions poden ser tant farmacocinètiques com farmacodinàmiques:

- **Farmacocinètiques:** per desplaçament de la unió a proteïnes plasmàtiques i per l'efecte en el metabolisme hepàtic. Tot i que hi ha algunes diferències entre el metabolisme de warfarina i d'acenocumarol, el principal citocrom implicat en les interaccions és el CYP 2C9 (en menor mesura el CYP 1A2 i el CYP 2C19, i per warfarina el CYP 3A4).
- **Farmacodinàmiques:** interaccions amb medicaments que potencien el risc d'hemorràgia o que alteren els nivells de vitamina K en sang.

A l'annex 3 es pot consultar un llistat amb les interaccions farmacològiques més rellevants.

ACOD:

- La biodisponibilitat de **rivaroxaban** augmenta significativament amb els **aliments**; per tant, es recomana prendre'l conjuntament amb el menjar. La resta d'ACOD no es veuen afectats per la ingesta d'aliments.
- Els ACOD tenen un perfil d'interaccions farmacològiques i amb productes d'herbolari més favorable que els AVK. No obstant això, no n'estan exempts i existeixen algunes associacions no recomanades, altres que requereixen precaució i un monitoratge més estricte del pacient i altres que impliquen la reducció de la dosi de l'ACOD.
- Tots els **ACOD** són substrats de la **glicoproteïna P** (gp-P) intestinal, un transportador que expulsa els fàrmacs ja absorbits cap a la llum intestinal. L'administració concomitant amb fàrmacs que inhibeixen o indueixen aquesta gp-P pot ocasionar, respectivament, un augment o un descens de les concentracions plasmàtiques de l'ACOD.⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾
- **Rivaroxaban** i **apixaban** tenen metabolisme hepàtic, principalment a través del **CYP 3A4**, cosa que provoca que l'administració concomitant d'inhibidors o inductors d'aquest isoenzim augmenti o disminueixi les concentracions d'aquests ACOD. Per edoxaban la participació del CYP 3A4 és molt minoritària i no es produeixen interaccions clínicament rellevants a aquest nivell. Finalment, el metabolisme de dabigatran és independent del CYP450.⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾
- A part de les interaccions farmacocinètiques, també cal tenir en compte les **interaccions farmacodinàmiques per potenciació del risc d'hemorràgia**, per exemple amb altres anticoagulants, els antiagregants o els antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs). Es recomana valorar individualment el balanç benefici-risc de combinar els diferents tractaments.

A l'annex 4 es pot consultar un llistat amb les interaccions farmacològiques més rellevants.

10.5. Administració parenteral de fàrmacs i vacunes en pacients anticoagulats

El TAO no contraindica l'administració intradèrmica, subcutània o intravenosa. Tanmateix, les injeccions intramusculars no estan recomanades perquè poden produir hematomes a la zona de punció. Aquesta via d'administració només hauria d'utilitzar-se si no hi ha altres alternatives.

En cas que estigui indicada una administració intramuscular, s'han de tenir en compte les consideracions i recomanacions següents.^(29,76)

- El lloc de punció recomanat és la zona mitja del deltoides. Està contraindicada la injecció intramuscular a la zona glútia.
- El volum que cal injectar ha de ser inferior a 3 ml. Si el volum és superior, cal fraccionar l'administració. Es recomana administrar una única injecció per grup muscular.
- Es recomana usar una agulla fina de diàmetre igual o inferior a 23 gauges.
- En pacients tractats amb AVK es recomana disposar d'un control d'INR previ per comprovar que no es troba per sobre del rang terapèutic (INR < 3). En pacients tractats amb ACOD es recomana fer la punció evitant les hores amb més concentració plasmàtica del fàrmac (no en les primeres 1-6 hores post presa).
- Després de la injecció, cal fer compressió local forta durant 3-5 minuts. El lloc de punció no s'ha de fregar ni s'hi ha de fer massatges.

Administració de vacunes:

Encara que clàssicament s'ha recomanat utilitzar la via subcutània en pacients anticoagulats per a l'administració de vacunes d'indicació intramuscular, cal recordar que aquest canvi de via pot alterar l'eficàcia i la reactogenicitat de la vacunació. Per aquesta raó, sempre que es pugui s'ha d'administrar la vacuna segons la forma indicada pel fabricant a la fitxa tècnica. L'administració intramuscular a pacients anticoagulats seguint les recomanacions descrites anteriorment evita la presència d'hematomes en la majoria de persones vacunades.

Administració de fàrmacs en forma depot:

Els fàrmacs d'administració intramuscular depot (ex: teràpia hormonal d'administració mensual o trimestral) requereixen una agulla de gran diàmetre per a la seva administració. Si no existeix alternativa, en pacients en tractament amb AVK s'haurà de disposar d'un control d'INR previ per comprovar que no es troba per sobre del rang terapèutic i amb els ACOD es recomana fer la punció evitant les hores amb més concentració plasmàtica del fàrmac (no en les primeres 1-6 hores post presa). Un cop administrada la medicació, cal comprimir durant 15-20 minuts el punt de punció.

10.6. Adherència

S'ha descrit que en patologies cròniques només un 50% dels pacients presenta una adherència bona, i que aquesta tendeix a disminuir al llarg del temps. La manca d'adherència comporta conseqüències negatives, com l'augment de la taxa de fracàs terapèutic i l'augment dels costos. En aquest context, l'Organització Mundial de la Salut considera la manca d'adherència un problema de salut pública.⁽⁷⁷⁾ En l'FA, l'adherència al TAO és un aspecte clau per al control de l'anticoagulació i per minimitzar el risc de complicacions tromboembòliques i hemorràgiques.

Encara que l'**adherència** és fonamental en pacients tractats amb qualsevol anticoagulant oral, amb els **ACOD és crucial** atès que tenen una semivida d'eliminació i una durada d'efecte més curtes que els AVK i, per tant, l'**efecte anticoagulant disminueix més ràpidament a l'ometre dosis**. Així mateix, que no requereixin controls periòdics d'anticoagulació fa que sigui més difícil identificar problemes d'adherència.⁽⁴³⁾ Es disposa de múltiples estudis, la majoria observacionals, que mostren taxes d'adherència i persistència als ACOD variables (38% a 99%).⁽⁷⁸⁾

Consideracions sobre l'adherència:⁽⁴³⁾

- A l'iniciar el tractament amb un anticoagulant oral i durant les visites de seguiment, es recomana realitzar educació sanitària sobre la necessitat del tractament, fent especial èmfasi en la importància de l'adherència. L'entrega de material didàctic en paper pot ser útil per complementar la informació donada durant la visita amb el professional sanitari.
- Es recomana implicar la família i els cuidadors per tal que siguin conscients de la importància de l'adherència i, si cal, donin suport al pacient.
- És important que tots els professionals sanitaris que intervenen en l'atenció dels pacients amb FA reforcin el missatge de la importància de l'adherència.
- Encara que es disposa de poca evidència sobre l'impacte en l'adherència, poden ser útils eines com els sistemes personalitzats de dosificació (SPD) o aplicacions de mòbil que alertin el pacient sobre l'hora de la presa de la medicació. Si s'utilitzen sistemes d'organització de pastilles s'ha de tenir en compte que les càpsules de dabigatran s'han de mantenir sempre en el seu envàs original per evitar que la humitat afecti l'activitat del fàrmac (retallar el blíster).
- Per identificar pacients amb problemes d'adherència pot ser útil la consulta dels registres de dispensació de medicaments per conèixer si el pacient acut a la farmàcia a recollir periòdicament la medicació.
- No hi ha evidència suficient que permeti concloure sobre si el règim d'administració diària aporta avantatges en adherència respecte als tractaments que requereixen dues preses al dia. És fonamental explicar al pacient quina pauta de tractament ha de seguir.
- En cas de detectar manca d'adherència, és important intentar identificar les causes per poder dissenyar estratègies individuals ajustades a les necessitats del pacient que permetin millorar el problema.
- En pacients en tractament amb ACOD i problemes reiterats d'adherència tot i una correcta educació terapèutica i haver implantat mesures per millorar-la, es recomana valorar el canvi a un AVK. Cal advertir el pacient que la manca d'adherència als AVK s'associa a una variabilitat més elevada de l'INR.

11. Maneig de les hemorràgies

Les principals complicacions del TAO són les **hemorràgies**, que en funció de la localització i la gravetat poden associar-se a una morbiditat i mortalitat elevada. En estudis aleatoritzats s'ha descrit que el risc anual d'hemorràgia major en pacients tractats amb anticoagulants orals és del 2-5%, i dades observacionals mostren que aquest risc és probablement més alt a la pràctica clínica.⁽⁷¹⁾ Es recomana que els centres assistencials disposin de protocols multidisciplinaris per al maneig de les hemorràgies en pacients anticoagulats, accessibles per als professionals sanitaris implicats.^(43,61)

11.1. Tractament de les hemorràgies^(2,43,61,70,71)

En cas d'hemorràgia, és fonamental avaluar-ne la **localització i la gravetat**, així com aspectes relacionats amb el pacient i el seu tractament:

- **Signes vitals**, amb atenció especial a la pressió arterial i a la freqüència cardíaca.
- **Analítica amb hemograma, funció renal i proves de coagulació** (a valorar en funció de la gravetat). La funció renal és clau en els pacients tractats amb ACOD per estimar el temps necessari per a l'eliminació del fàrmac. Les proves bàsiques de coagulació permeten quantificar el nivell d'anticoagulació per als AVK (INR) mentre que per als ACOD no tenen valor quantitatiu. En cas necessari, el servei d'hematologia ha de valorar si cal realitzar proves de coagulació addicionals (vegeu l'apartat 10.5. Proves de coagulació).
- **Hora de l'última presa i dosi** prescrita de l'anticoagulant oral.
- **Medicació concomitant** per detectar possibles interaccions farmacocinètiques (augment de les concentracions plasmàtiques de l'anticoagulant oral) i farmacodinàmiques (potenciació del risc d'hemorràgia).
- **Altres factors de risc** d'hemorràgia, com l'HTA mal controlada, l'existència d'hepatopatia o el consum elevat d'alcohol.

Les recomanacions de maneig varien en funció de la gravetat de l'hemorràgia (vegeu la figura 2). Davant d'una hemorràgia, independentment de la gravetat, sempre s'ha de valorar si existeix una causa subjacent.

Segons els criteris de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), es defineix l'hemorràgia major com: hemorràgia mortal; hemorràgia simptomàtica en una localització crítica (intracranial, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericàrdica o intramuscular amb síndrome compartimental); hemorràgia associada a un descens de l'hemoglobina ≥ 2 g/dL o que requereixi transfusió ≥ 2 concentrats d'hematies.

Hemorràgies menors banals:

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

Són relativament freqüents, per la qual cosa s'ha d'advertir el pacient a l'iniciar el TAO que és habitual la seva aparició i informar-lo que no interrompi el tractament sense consultar amb el seu metge atès que podria augmentar el risc de complicacions tromboembòliques. Per minimitzar el

risc d'aquestes hemorràgies pot ser útil donar algunes recomanacions, com evitar la sequedat nasal i no mocar-se fort, evitar esforços com la maniobra de Valsalva o mantenir una higiene dental i bucal adequada.

Aquest tipus d'hemorràgies no sol requerir tractament i, en general, no es recomana interrompre el TAO. Es poden aplicar mesures de compressió local i, en cas d'epistaxis o gingivorràgia, es poden utilitzar els antifibrinolítics tòpics (ampul·les d'àcid tranexàmic, vegeu l'annex 5).

Hemorràgies rellevants sense amenaça vital:

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

Algunes **hemorràgies no majors però clínicament rellevants** poden ser tractades en l'**entorn ambulatori** mitjançant mesures de compressió local i el tractament, si s'identifica, de la causa subjacent. En cas d'epistaxi o gingivorràgia, es poden utilitzar els antifibrinolítics tòpics (ampul·les d'àcid tranexàmic, vegeu l'annex 5).

S'ha de valorar suspendre temporalment l'anticoagulació fins que l'hemorràgia cedeixi. En pacients tractats amb AVK s'ha de plantejar suspendre el tractament durant un o dos dies i administrar 3-5 mg de vitamina K per via oral en cas de prolongació excessiva de l'INR (> 8); si l'INR és < 8, s'ha de valorar l'administració de vitamina K en funció de la intensitat de l'hemorràgia (vegeu l'annex 5 per a més informació sobre la vitamina K). La mesura de l'INR permet determinar si cal ajustar la dosi de l'AVK quan es reiniciï el tractament. Quant als ACOD, s'ha de valorar ometre una dosi; tenen una semivida curta i per tant és d'esperar que a les 12-24 hores de la suspensió de la dosi es restableixi l'hemostàsia (aquest temps augmenta en pacients amb insuficiència renal tractats amb dabigatran).

Si persisteix l'hemorràgia tot i aquestes mesures, es recomana derivar el pacient a urgències.

Les **hemorràgies majors** i algunes **hemorràgies no majors clínicament rellevants** han de ser tractades en l'**entorn hospitalari**. S'ha de suspendre el TAO mentre l'hemorràgia estigui activa, tractar si és possible la causa del sagnat i instaurar mesures de suport, entre les que s'inclouen: avaluació de l'estat hemodinàmic del pacient, fluïdoteràpia, compressió mecànica, tècniques d'hemostàsia endoscòpiques o quirúrgiques i suport transfusional.

En pacients tractats amb AVK es recomana administrar 5-10 mg de vitamina K per via intravenosa amb l'objectiu de normalitzar quan abans millor l'INR. D'altra banda, en la majoria d'hemorràgies en pacients tractats amb ACOD són suficients les mesures de suport ja que és d'esperar que en 12-24 hores, si es manté una diuresi adequada, disminueixin les seves concentracions plasmàtiques. Aquest temps augmenta en pacients amb insuficiència renal tractats amb dabigatran. En cas de presa recent (< 2-4 hores segons C_{max} esperada de cada ACOD) podria ser útil l'administració de carbó activat després d'una adequada valoració del balanç benefici-risc. L'hemodiàlisi només és vàlida per a reduir les concentracions plasmàtiques de dabigatran.

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.

Es recomana realitzar totes les mesures descrites a l'apartat anterior, tenir un especial control de la pressió arterial en cas d'hemorràgia intracranial i valorar l'administració d'agents reversors.⁽⁷²⁾

- AVK: 5-10 mg de **vitamina K** intravenosa i concentrat de complex de protrombina (**CCP**).
- Dabigatran: es disposa d'un agent reversor específic, l'**idarucizumab**, que s'administra per via intravenosa. Si aquest no està disponible, es pot utilitzar el CCP com a segona opció.
- Rivaroxaban, apixaban i edoxaban: no es disposa de moment de cap agent reversor específic, es recomana utilitzar el **CCP**.

El CCP és d'elecció davant del CCP activat i el factor VIIa recombinant. Aquests productes tenen un efecte procoagulant, per la qual cosa únicament han de ser utilitzats per professionals experts en el seu maneig. Per a més informació sobre els agents reversors, vegeu l'annex 5.

11.2. Reinici de l'anticoagulació oral després d'una hemorràgia^(2,43,61,71,79)

En pacients que presenten **hemorràgies menors banals** no s'ha d'interrompre el TAO. En **hemorràgies no majors clínicament rellevants**, generalment es recomana reiniciar l'anticoagulació oral a les dosis recomanades per FA, si aquesta està indicada, quan es resol l'hemorràgia, atès que en la majoria dels casos és suficient amb posposar o ometre algunes dosis.

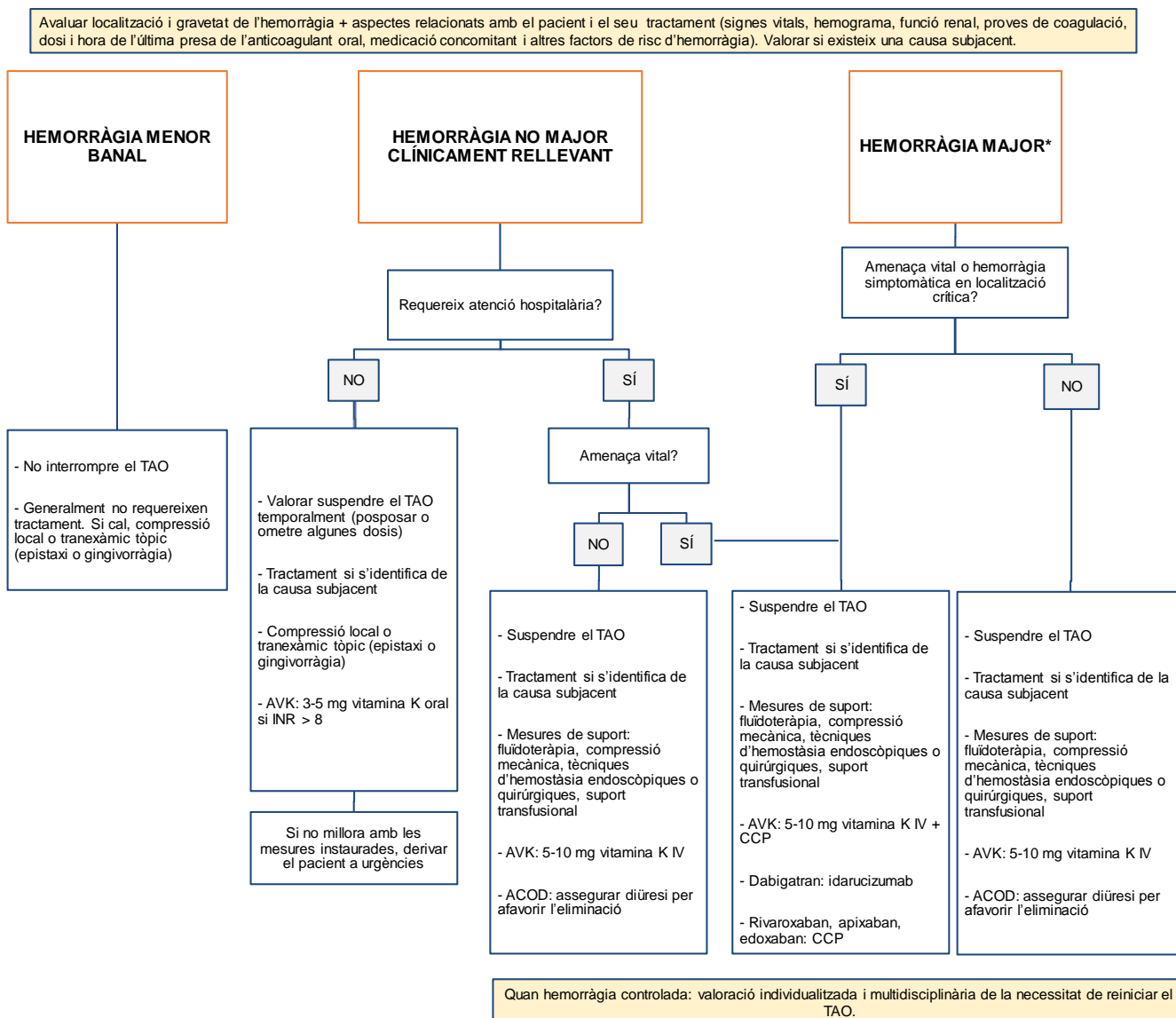
En cas d'**hemorràgia major o altres hemorràgies amb amenaça vital**, la decisió sobre si reiniciar l'anticoagulació després d'un esdeveniment hemorràgic és més complexa, ja que els pacients amb més risc d'hemorràgia també solen tenir un risc tromboembòlic més elevat. L'evidència és molt limitada i la poca informació disponible prové d'alguns estudis observacionals, generalment retrospectius i amb AVK. Aquests estudis han relacionat el reinici del TAO després d'una hemorràgia major amb un descens dels esdeveniments tromboembòlics i de la mortalitat, però amb un augment del risc de recurrència d'hemorràgia.⁽⁸⁰⁾

Es recomana realitzar sempre per part d'un equip multidisciplinari una avaluació integral i individualitzada dels pacients per valorar la idoneïtat de reiniciar el TAO quan l'hemorràgia està controlada, en funció del seu risc tromboembòlic i hemorràgic, i considerant també les preferències del pacient i els seus familiars i cuidadors.

- En la majoria de pacients amb hemorràgies de causa coneguda i reversible (per exemple, hemorràgies traumàtiques o secundàries a neoplàsies) i amb indicació d'anticoagulació, es pot reiniciar el TAO quan la causa del sagnat s'ha resolt.
- L'hemorràgia gastrointestinal és una de les més freqüents. Malgrat que la majoria de recomanacions indiquen que generalment s'ha de reiniciar l'anticoagulació quan l'hemorràgia s'ha controlat, en la valoració individualitzada del balanç benefici-risc es recomana tenir en compte els aspectes següents que augmenten el risc d'una nova hemorràgia:

- presència d'angiodisplàsies en el tracte gastrointestinal,
 - causa de l'hemorràgia no identificada, no resolta i/o no tractable,
 - abús crònic d'alcohol,
 - edat molt avançada, i
 - necessitat de tractament antiagregant de forma concomitant a l'ús d'anticoagulants orals, especialment la doble antiagregació (s'ha de valorar la indicació de l'antiagregació per si és possible suspendre-la).
- L'hemorràgia intracranial és una de les complicacions potencialment més greus dels anticoagulants orals. La decisió sobre si reiniciar el TAO és especialment complexa i s'ha d'individualitzar. A continuació es descriuen els principals factors associats a un major risc de recurrència de l'hemorràgia:
 - hemorràgia de localització lobar (en general, no està indicat reiniciar l'anticoagulació oral perquè el risc d'una nova hemorràgia és molt alt),
 - presència de microsagnats cerebrals múltiples,
 - HTA no controlada (especialment en pacients amb hemorràgia intracranial hipertensiva en els quals generalment no està indicat reiniciar l'anticoagulació oral si no es controla la pressió arterial),
 - causa de l'hemorràgia no identificada, no resolta i/o no tractable, i
 - altres, com ara l'hemorràgia intracranial amb seqüeles funcionals greus, abús crònic d'alcohol, edat molt avançada i necessitat de tractament antiagregant de forma concomitant a l'ús d'anticoagulants orals, especialment la doble antiagregació (s'ha de valorar la indicació de l'antiagregació per si és possible suspendre-la).
 - A l'hora de reiniciar el TAO després d'una hemorràgia, s'ha de tenir en compte el perfil hemorràgic descrit per als diferents anticoagulants orals disponibles, el TRT en els pacients tractats amb AVK i la funció renal i la dosi en els pacients tractats amb ACOD.
 - Existeixen moltes incerteses sobre quan s'ha d'iniciar el TAO després d'una hemorràgia. La decisió s'ha d'individualitzar però, en general, es considera (consens d'experts) que es podria fer durant la primera setmana en les hemorràgies extracranials, especialment si és gastrointestinal, i després de 4-8 setmanes en les intracranials.
 - En pacients en els quals es decideix no reiniciar el TAO, algunes guies de pràctica clínica descriuen com una possible alternativa el tancament de l'apèndix auricular esquerre, encara que l'evidència en aquest tipus de pacients és limitada.

Figura 2. Recomanacions de maneig de les hemorràgies en funció de la seva gravetat.



ACOD: anticoagulants orals directes; AVK: antagonistes de la vitamina K; CCP: concentrat de complex de protrombina; IV: intravenosa; TAO: tractament anticoagulant oral.

*Hemorràgia major: simptomàtica en una localització crítica (intracranial, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericàrdica o intramuscular amb síndrome compartimental); associada a un descens de l'hemoglobina ≥ 2 g/dL o que requereix de transfusió ≥ 2 concentrats d'hematies.

12. Maneig perioperatori i periprocediment del tractament anticoagulant oral

Amb l'objectiu d'homogeneïtzar la pràctica clínica en aquestes situacions, s'ha publicat recentment un [document de consens](#) en el qual han participat la majoria de societats científiques que intervenen en el procés assistencial del pacient durant el perioperatori i el periprocediment. Les recomanacions d'aquest apartat de les pautes estan basades en aquest document de consens.⁽⁸¹⁾

12.1. Intervencions quirúrgiques o procediments intervencionistes programats

La decisió de mantenir o retirar temporalment 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:

L'estadificació dels pacients segons el risc tromboembòlic depèn de la probabilitat anual que es produeixi un esdeveniment tromboembòlic. Els criteris per classificar els pacients en risc tromboembòlic baix, moderat o alt es poden consultar a la taula 14.

Taula 14. Estadificació del risc tromboembòlic dels pacients amb FA.^(81,82)

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 cardíques mecàniques aòrtiques	Portadors de vàlvules cardíques mecàniques mitrals, tricúspides o aòrtiques (pròtesi monodisc) Valvulopatia reumàtica mitral

AIT: accident isquèmic transitori.

Risc hemorràgic:

El **risc d'hemorràgia del procediment** es classifica en: 1) **baix**, si l'hemostàsia es pot aconseguir adequadament i si una possible hemorràgia no suposa un risc vital per al pacient, no requereix transfusió i no compromet el resultat de la cirurgia; 2) **moderat**, si l'hemostàsia quirúrgica pot ser difícil i si l'hemorràgia augmenta la necessitat de transfusió o de reintervenció, i 3) **alt**, si l'hemorràgia pot comprometre la vida del pacient o el resultat de la cirurgia. A l'annex 6 es pot consultar la classificació de les cirurgies i els procediments segons el risc hemorràgic.

D'altra banda, també és important valorar el **risc hemorràgic del pacient**. A més de l'avaluació amb l'escala HAS-BLED (risc alt ≥ 3 punts), s'han de considerar altres factors de risc com els antecedents d'hemorràgia clínicament rellevant, especialment en els tres mesos previs a la intervenció o en procediments previs, o la presència d'alteracions plaquetàries (trombocitopènia i/o trombopaties).

Recomanacions de maneig de l'anticoagulació oral (figura 3)^(43,81,82)

- La **majoria** d'intervencions quirúrgiques i de procediments requereixen la **suspensió temporal del TAO**. Únicament es recomana mantenir l'anticoagulació en procediments amb risc d'hemorràgia baix en els quals una possible hemorràgia sigui poc rellevant clínicament i de maneig assumible pel cirurgià o professional implicat (vegeu l'annex 6).
- En pacients tractats amb **AVK** amb bon control de l'INR, es recomana suspendre l'**acenocumarol tres dies abans** i la warfarina cinc dies abans del procediment. En cas de valors d'INR fora del rang recomanat, la suspensió de l'AVK s'ha d'avançar o posposar (vegeu la taula 15). Es recomana realitzar un control d'INR abans del procediment, amb l'objectiu d'assolir valors que garanteixin l'hemostàsia (normalment < 1,5).
- En el cas dels **ACOD**, la decisió sobre quan interrompre el tractament depèn del risc hemorràgic del procediment i de la **funció renal** del pacient (vegeu la taula 15).
- La **teràpia pont amb heparina** només es recomana en pacients tractats amb AVK i **risc tromboembòlic alt** (vegeu la taula 14). En pacients tractats amb ACOD o amb risc tromboembòlic baix o moderat, en general no està recomanat l'ús de la teràpia pont.
- 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.

Taula 15. Recomanacions de suspensió del TAO abans d'una intervenció o d'un procediment.^(43,70,81,82)

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 [†]	
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			

FGe: filtrat glomerular estimat (ml/min); TE: tromboembòlic; UD: última dosi.

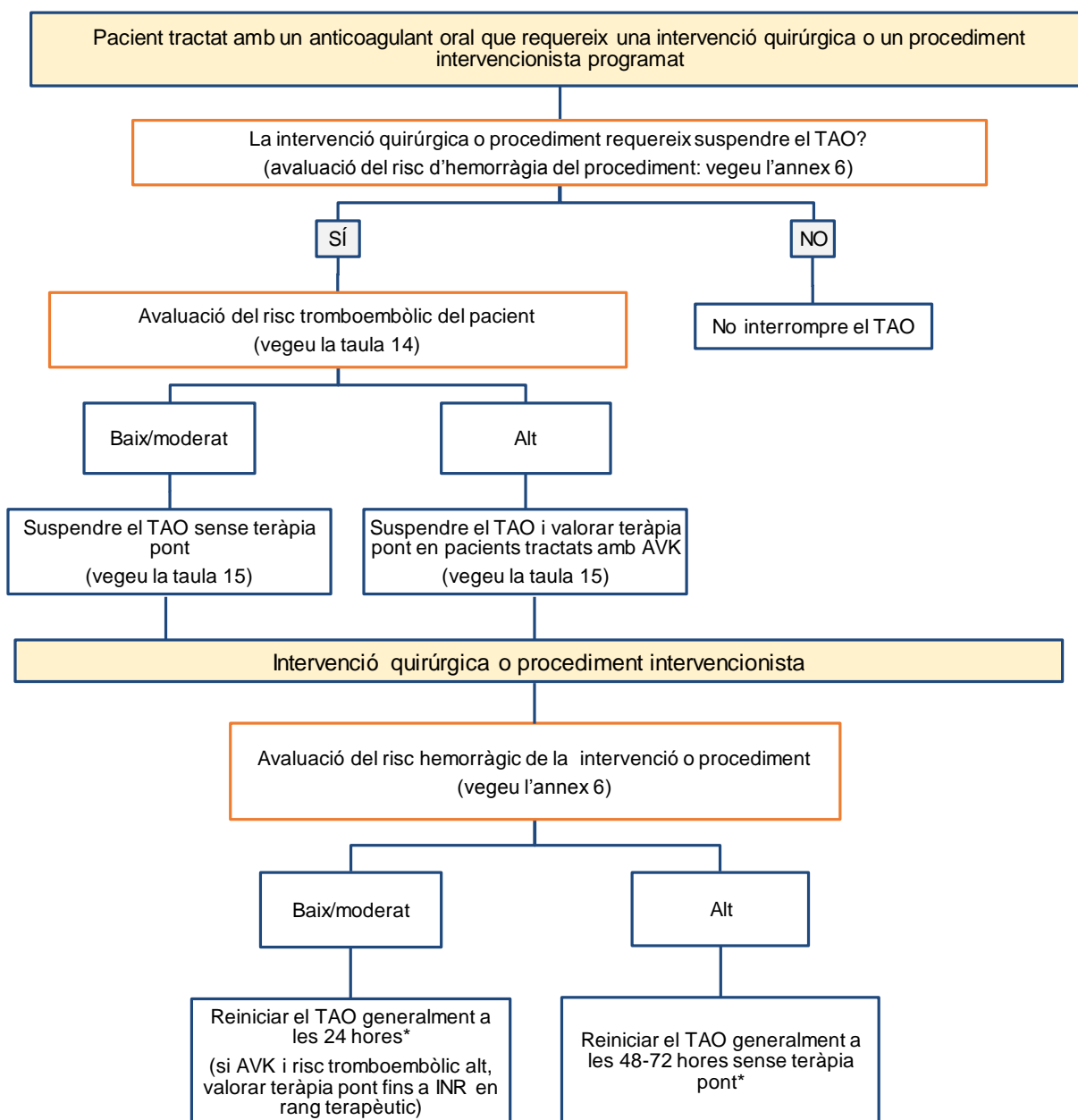
*En cas de requerir teràpia pont amb heparina es recomana consultar amb el servei d'hematologia i hemostàsia atès que es tracta de pacients amb risc molt alt de complicacions.

**A la taula s'indiquen recomanacions generals de suspensió dels ACOD. En pacients amb risc hemorràgic alt es pot valorar suspendre el fàrmac un dia abans, considerant també sempre el risc tromboembòlic.

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

[‡]Vegeu l'annex 6 per a més informació sobre el risc hemorràgic dels procediments quirúrgics o intervencionistes.

Figura 3. Recomanacions de maneig de l'anticoagulació oral en el perioperatori i periprocediment.^(43,81,82)



Algorisme adaptat del document de consens "Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico," coordinat per la Societat Espanyola de Cardiologia.

AVK: antagonistes de la vitamina K; TAO: tractament anticoagulant oral.

*Durant el postoperatori i fins a l'inici del 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.

En pacients amb indicació de TAO que no tolerin la via oral, es recomana seguir els protocols intrahospitalaris de maneig de l'anticoagulació.

12.2. Intervencions quirúrgiques o procediments intervencionistes urgents

El maneig dels pacients que requereixen una intervenció quirúrgica o un procediment urgent és complex, atès que es disposa de poc temps i és necessari **revertir ràpidament l'anticoagulació**. Es recomana valorar els aspectes següents:

- **Analítica amb hemograma, funció renal i proves de coagulació.** La funció renal és clau en els pacients tractats amb ACOD per estimar el temps necessari per a l'eliminació del fàrmac. Les proves bàsiques de coagulació permeten quantificar el nivell d'anticoagulació per als AVK (INR) mentre que per als ACOD no tenen valor quantitatiu. Es recomana consultar el servei d'hematologia que valorarà si cal realitzar proves de coagulació addicionals (vegeu l'apartat 10.5. Proves de coagulació).
- **Hora de l'última presa i dosi** prescrita de l'anticoagulant oral.

En pacients tractats amb **AVK**, la intervenció o procediment es pot realitzar si s'obté un valor d'INR < 1,5, mentre que si l'INR és més alt s'ha de valorar la urgència del procediment.⁽⁸¹⁾

- Si el pacient pot esperar 8-12 hores, es recomana administrar 5-10 mg de vitamina K per via intravenosa en funció de l'INR.
- Si el pacient no pot esperar, s'ha de realitzar el procediment de forma immediata i si hi ha risc d'hemorràgia, generalment es recomana administrar 5-10 mg de vitamina K per via intravenosa i CCP.

Quant als pacients en tractament amb **ACOD**, s'han d'avaluar les proves de coagulació, la funció renal i l'hora de l'última presa del fàrmac. Si es considera que hi ha activitat anticoagulant, s'ha de valorar la urgència del procediment i el temps màxim que pot esperar el pacient:^(43,72,81,82)

- Si és possible, es recomana posposar el procediment almenys 12-24 hores per permetre l'eliminació del fàrmac.
- Si es requereix realitzar el procediment de forma immediata, i existeix risc d'hemorràgia durant el procediment, generalment es recomana administrar agents reversors:
 - **Dabigatran:** administrar l'idarucizumab per via intravenosa. Si aquest no està disponible, es pot utilitzar el CCP com a segona opció.
 - **Rivaroxaban, apixaban i edoxaban:** utilitzar el CCP.

El CCP és d'elecció davant del CCP activat i el factor VIIa recombinant. Aquests productes tenen un efecte procoagulant, per la qual cosa únicament han de ser utilitzats per professionals experts en el seu maneig. Per a més informació sobre els agents reversors, vegeu l'annex 5.

12.3. Anestèsia neuroaxial

Quan s'utilitza anestèsia neuroaxial (epidural o espinal) en pacients tractats amb anticoagulants orals hi ha risc de desenvolupar un hematoma epidural, una complicació rara però que pot produir paràlisi. Per tant, la col·locació i la retirada del catèter s'han de realitzar quan l'efecte anticoagulant sigui baix i, si no es pot descartar que hi hagi activitat anticoagulant, com per exemple en una situació d'intervenció urgent, s'han d'evitar les tècniques neuroaxials i utilitzar anestèsia general.

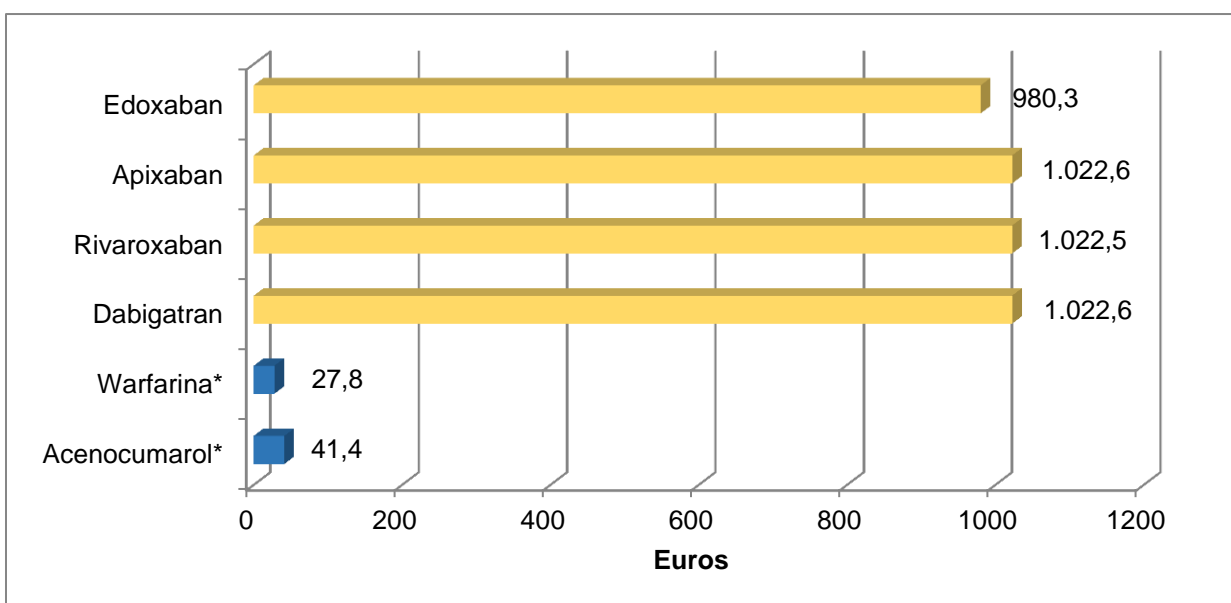
13. Àrea econòmica

Segons dades provinents del Registre de prestació farmacèutica del CatSalut, l'any 2017 es van tractar 132.280 pacients amb AVK (75%) i 43.068 pacients amb ACOD (25%). Cal tenir en compte que els anticoagulants orals, especialment els AVK, s'utilitzen en altres indicacions terapèutiques a part de l'FA.

Així mateix, la despesa (import íntegre dispensat) amb anticoagulants orals (AVK i ACOD) durant el 2017 va ser de 34,3 milions d'euros (8% d'AVK i 92% d'ACOD), la qual cosa suposa un 2,2% de la despesa total dels medicaments amb recepta mèdica.

En el gràfic 1 es mostra el cost del tractament farmacològic per pacient i any.

Gràfic 1. Cost del tractament anual[†] (€) dels anticoagulants orals.



[†]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.⁽⁸³⁾

14. El que cal evitar

- X 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.
- X 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 cardíques).
- X No s'han d'utilitzar els ACOD en pacients amb IR avançada (FGe < 15 ml/min) o en hemodiàlisi.
- X No s'han d'utilitzar dosis reduïdes dels ACOD en pacients que no compleixin els criteris de reducció de la dosi.
- X 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).
- X 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.
- X S'ha d'evitar associar anticoagulants orals i antiagregants en pacients sense indicació clara per a l'antiagregació.
- X No es recomanen el ticagrelor o el prasugrel com a part de la teràpia triple antitrombòtica en combinació amb AAS i un anticoagulant oral.
- X 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.
- X 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.

15. 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.
- ✓ 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.

Annex 1. Categories dels anticoagulants orals

A efectes de qualificació segons el seu valor i grau d'aportació terapèutica i d'inclusió a l'Índex de qualitat de la prescripció farmacèutica (IQF) del CatSalut, el Programa d'harmonització farmacoterapèutica ha assignat als anticoagulants orals les categories que es mostren a la taula 16.

Taula 16. Categories dels anticoagulants orals.

A	Medicaments d'elecció en primera línia
B	Medicaments d'elecció en segona línia o recomanats en un subgrup de pacients
C	Medicaments per a pacients que han exhaurit altres alternatives
D	Medicaments sense valor terapèutic afegit
Antagonistes de la vitamina K (AVK)	
	Acenocumarol A
	Warfarina A
Anticoagulants orals directes (ACOD)	
	Dabigatran B
	Rivaroxaban B
	Apixaban B
	Edoxaban B

Annex 2. Presentacions disponibles i característiques dels anticoagulants orals

Taula 17. Presentacions disponibles i característiques dels AVK.⁽⁸⁴⁾

	Acenocumarol	Warfarina
Nom comercial i presentacions	Sintrom® Comprimits d'1 mg i 4 mg	Aldocumar® Comprimits d'1 mg, 3 mg, 5 mg i 10 mg
Mecanisme d'acció	Antagonista de la vitamina K	Antagonista de la vitamina K
Freqüència d'administració	Diària	Diària
Biodisponibilitat	60%	100%
Temps fins a l'efecte	2 dies	3-5 dies
Semivida d'eliminació	8-11 hores	≈ 40 hores
Percentatge d'excreció renal	60% (0,1%-0,3% fàrmac inalterat)	92% (pràcticament 0% fàrmac inalterat)
Enzims i transportadors actius implicats en l'eliminació	CYP2C9 (majoritari) CYP1A2, CYP2C19	CYP2C9 (majoritari) CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2, CYP3A4
Altra informació d'interès	Es pot triturar i administrar per SNG.	Es pot triturar i administrar per SNG.

Taula 18. Presentacions disponibles i característiques dels ACOD.^(2,51-54,61,70)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Nom comercial i presentacions autoritzades per l'FA	Pradaxa® Càpsules de 110 mg i 150 mg	Xarelto® Comprimits de 15 mg i 20 mg	Eliquis® Comprimits de 2,5 mg i 5 mg	Lixiana® Comprimits de 30 mg i 60 mg*
Mecanisme d'acció	Inhibidor factor IIa (trombina)	Inhibidor factor Xa	Inhibidor factor Xa	Inhibidor factor Xa
Freqüència d'administració	Cada 12 hores	Diària	Cada 12 hores	Diària
Biodisponibilitat	6,5%	66-100% La biodisponibilitat augmenta amb els aliments	50%	62%
Temps fins a l'efecte	1-3 hores Els aliments alenteixen el temps necessari per assolir l'efecte, però no es considera clínicament rellevant.	2-4 hores	3-4 hores	1-2 hores
Semivida d'eliminació	12-18 hores	5-13 hores	9-14 hores	10-14 hores
Percentatge d'excreció renal	80%	66% (33% metabòlit actiu)	27%	50%
Enzims i transportadors actius implicats en l'eliminació	Glicoproteïna p	CYP3A4 CYP2J2 Glicoproteïna p	CYP3A4/5 Glicoproteïna p	CYP3A4 (poc significatiu) Glicoproteïna P
Altra informació d'interès	Pot provocar dispèpsia i prendre'l amb aliments pot alleujar aquest símptoma. No es pot administrar per SNG (no s'han d'obrir les càpsules)	S'ha de prendre amb aliments. Es pot triturar i administrar per SNG.	Es pot triturar i administrar per SNG.	Es pot triturar i administrar per SNG.

SNG: sonda nasogàstrica.

*També està comercialitzada una presentació amb 15 mg d'edoxaban, però només està indicada durant el procés de canvi a un AVK. No s'ha d'utilitzar en monoteràpia ja que pot donar lloc a una disminució de l'eficàcia.

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.
Flecaïnida		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	- ó ↑	Interacció mixta, per l'efecte antiplaquetari dels IRSRS i pel possible augment de l'INR via interacció farmacocinètica. Es recomana vigilar l'INR.
ISRS	- ó ↑	Interacció mixta, per l'efecte antiplaquetari dels IRSRS i pel possible augment de l'INR via interacció farmacocinètica. Es recomana vigilar l'INR.
Vortioxetina	- ó ↑	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.

Fenitoïna	↓	Vigilància de l'INR. Pot ser necessari augmentar gradualment la dosi de l'AVK fins al 50%. La interacció pot tardar a aparèixer.
Fenobarbital	↓	Vigilància de l'INR. Pot ser necessari augmentar gradualment la dosi de l'AVK fins al 50%.
Primidona	↓	Vigilància de l'INR. Pot ser necessari augmentar gradualment la dosi de l'AVK fins al 50%.
Antifúngics		
Fluconazole i voriconazole	↑	Vigilància de l'INR. Valorar tractament antifúngic alternatiu si és possible.
Miconazole	↑	Contraindicat amb la warfarina i es recomana precaució i vigilància de l'INR amb l'acenocumarol, tot i que s'espera que l'efecte sigui similar. Interacció també amb les formes tòpiques de miconazole.
Resta d'azoles	↑	Vigilància de l'INR. S'espera que la interacció sigui menor que amb els azoles anteriors. Tanmateix, s'ha de valorar tractament antifúngic alternatiu si és possible.
Fàrmacs cardiovasculars		
Altres anticoagulants	-	Interacció farmacodinàmica. Tot i que en casos molt concrets, descrits a la pauta, algunes combinacions poden estar indicades temporalment, el risc d'hemorràgia augmenta.
Antiagregants	-	Interacció farmacodinàmica. Tot i que en casos molt concrets, descrits a la pauta, algunes combinacions poden estar indicades temporalment, el risc d'hemorràgia augmenta.
Estatines	↑	Es poden combinar els tractaments però cal monitorar l'INR a l'iniciar, suspendre o modificar la dosi de l'estatina, perquè pot ser necessari reduir la dosi de l'AVK. Sembla que la interacció és menor amb atorvastatina, pravastatina i pitavastatina.
Fibrats	↑	Vigilància de l'INR. La fitxa tècnica de bezafibrat recomana disminuir la dosi de l'AVK un 30-50%. La resta adverteixen que pot ser necessari reduir la dosi de l'AVK.
Fàrmacs oncològics		
5-FU (fluorouracil, tegafur, capecitabina)	↑	Vigilància de l'INR. La interacció pot ser temps dependent (augment de l'INR en cada cicle de quimioteràpia).
Dabrafenib	↑	Vigilància de l'INR.
Enzalutamida	↓	En general, es recomana no utilitzar-la en pacients tractats amb AVK. Si no hi ha alternativa, vigilància de l'INR.
Ibrutinib	-	Interacció farmacodinàmica amb potenciació del risc d'hemorràgia. Risc d'FA. Valorar tractament alternatiu si és possible.
Imatinib	↑	Vigilància de l'INR. S'espera que la interacció afecti més la warfarina.
Ipilimumab	-	Interacció farmacodinàmica amb augment del risc d'hemorràgia GI.
Tamoxifèn	↑	L'FDA contraindica l'associació. Si és imprescindible, s'ha de valorar reduir la dosi de l'AVK i monitorar estretament l'INR.
Altres fàrmacs		
AINE	-	Interacció farmacodinàmica amb augment del risc d'hemorràgia. S'ha de valorar individualment la necessitat de combinar els tractaments.
Al·lopurinol	↑	Vigilància de l'INR. Interacció poc freqüent però ben descrita.
Andrògens (danazol, testosterona, nandrolona, mesterolona)	↑	Vigilància de l'INR. Es poden requerir disminucions en la dosi d'AVK molt pronunciades.
Resines (colestiramina, colestipol, colesevelam)	↓	Vigilància de l'INR. Es recomana separar algunes hores les preses per intentar minimitzar la interacció, que és a nivell de l'absorció.
Salicilats a dosis analgèsiques	-	Interacció farmacodinàmica amb augment del risc d'hemorràgia, especialment GI.

5-FU: 5-fluorouracil; AINE: antiinflamatoris no esteroidals; AVK: antagonista de la vitamina K; FDA: Food and Drug Administration; GI: gastrointestinal; IRNS: inhibidors de la recaptació de la noradrenalina i serotonina; ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina.

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		
Disopiramida	-				
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 contraïndicada 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.

ACOD: anticoagulants orals directes; Cp: concentracions plasmàtiques; gp-P: glicoproteïna P; h: hores; IT: interacció teòrica (basant-se en la farmacocinètica dels fàrmacs).

*En un estudi observacional retrospectiu, en pacients amb FA no valvular tractats amb ACOD, el tractament concomitant amb amiodarona es va associar a un augment significatiu del risc de sagnat major (RR 1,37 [IC95% 1,25 a 1,50]).⁽⁸⁵⁾

**En algunes bases de dades carvedilol és considerat un inhibidor de la gp-P i, per tant, podria provocar un augment de les concentracions plasmàtiques dels ACOD i incrementar el risc d'hemorràgia.

†En un estudi observacional retrospectiu no es van observar diferències significatives entre apixaban 5 mg/12 hores + dronedarona i warfarina + dronedarona en la taxa d'hemorràgies (intracranials, amb hospitalització i fatals). Encara que a nivell teòric és esperable la interacció, aquest estudi mostra que l'administració concomitant d'ambdós fàrmacs sembla ser segura.⁽⁸⁶⁾

Taula 22. Altres interaccions rellevants dels ACOD.

	Mecanisme	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Antibiòtics					
Àcid fusídic	Inhibició del CYP 3A4: augment de les Cp dels ACOD. Potenciació del risc d'hemorràgia		IT	IT	
Claritromicina	Inhibició de la gp-P i inhibició potent del CYP 3A4: augment de les Cp dels ACOD				IT
Eritromicina	Inhibició de la gp-P i inhibició moderada del CYP 3A4: augment de les Cp dels ACOD				Ajustar la dosi a 30 mg/dia
Rifampicina	Inducció de la gp-P i inducció potent del CYP 3A4: descens de les Cp dels ACOD				La FT indica precaució, però el descens de les Cp pot ser rellevant
Antidepressius					
Hipèric	Inducció de la gp-P i inducció potent del CYP 3A4: descens de les Cp dels ACOD				
ISRS (fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, escitalopram)	Potenciació del risc d'hemorràgia				
IRSN (venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina)	Potenciació del risc d'hemorràgia				
Vortioxetina	Potenciació del risc d'hemorràgia				
Antiepilèptics*					
Carbamazepina	Inducció de la gp-P i inducció potent del CYP 3A4: descens de les Cp dels ACOD				La FT indica precaució, però el descens de les Cp pot ser rellevant
Eslicarbazepina	Inducció lleu-moderada del CYP 3A4: descens de les Cp dels ACOD		IT	IT	
Fenitoïna	Inducció de la gp-P i inducció potent del CYP 3A4: descens de les Cp dels ACOD				La FT indica precaució, però el descens de les Cp pot ser rellevant
Fenobarbital	Efecte desconegut sobre la gp-P i inducció potent del CYP 3A4: descens de les Cp dels ACOD	†			IT

Oxcarbazepina	Inducció lleu-moderada del CYP 3A4: descens de les Cp dels ACOD			IT	
Primidona	Efecte desconegut sobre la gp-P i inducció potent del CYP 3A4: descens de les Cp dels ACOD	†			IT
Antifúngics					
Fluconazole[∞]	Inhibició moderada del CYP 3A4: augment de les Cp dels ACOD				
Itraconazole	Inhibició de la gp-P i inhibició potent del CYP 3A4: augment de les Cp dels ACOD				No hi ha informació a la FT, però l'augment de les Cp pot ser rellevant (≈ a ketoconazole)
Ketoconazole	Inhibició de la gp-P i inhibició potent del CYP 3A4: augment de les Cp dels ACOD				Ajustar la dosi a 30 mg/dia
Posaconazole	Inhibició de la gp-P, tot i que es desconeix la magnitud, i inhibició potent del CYP 3A4: augment de les Cp dels ACOD	IT			IT
Voriconazole	Inhibició potent del CYP 3A4: augment de les Cp dels ACOD				
Antivirals					
Cobicistat	Inhibició de la gp-P i inhibició potent del CYP 3A4: augment de les Cp dels ACOD				
Daclatasvir	Inhibició moderada de la gp-P: augment de les Cp dels ACOD	IT	IT	IT	IT
Elbasvir/ grazoprevir	Inhibició moderada de la gp-P i inhibició lleu del CYP 3A4: augment de les Cp dels ACOD	IT	IT	IT	IT
Glecaprevir/ pibrentasvir	Inhibició de la gp-P i inhibició lleu del CYP 3A4: augment de les Cp dels ACOD		IT	IT	
ITINN (efavirenz, etravirina, nevirapina)	Inducció moderada del CYP 3A4: descens de les Cp dels ACOD		IT	IT	
Ledipasvir/ sofosbuvir	Inhibició moderada de la gp-P: augment de les Cp dels ACOD	IT	IT	IT	IT
Ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir ± dasabuvir	Inhibició lleu de la gp-P i potent del CYP 3A4: augment de les Cp dels ACOD	IT			IT

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	

Imatinib	Inhibició moderada del CYP 3A4: augment de les Cp dels ACOD. Potenciació risc hemorràgia				
Ipilimumab	Potenciació del risc d'hemorràgia gastrointestinal	IT	IT	IT	IT
Lapatinib	Inhibició de la gp-P: augment de les Cp dels ACOD	IT	IT	IT	IT
Mitotà	Inducció potent del CYP 3A4: descens de les Cp dels ACOD				
Nilotinib	Inhibició moderada del CYP 3A4: augment de les Cp dels ACOD		IT	IT	
Ribociclib	Inhibició moderada del CYP 3A4: augment de les Cp dels ACOD		IT	IT	
Vandetanib	Possible inhibició de la gp-P: possible augment de les Cp dels ACOD	IT			IT
Vemurafenib	Inhibició de la gp-P: augment de les Cp dels ACOD	IT	IT	IT	IT
Immunosupressors					
Ciclosporina	Inhibició de la gp-P: augment de les Cp dels ACOD		IT	IT	Ajustar la dosi a 30 mg/dia
Tacrolimús	Inhibició de la gp-P, tot i que es desconeix la magnitud de la inhibició: augment de les Cp dels ACOD		IT	IT	IT
Altres fàrmacs					
AINE	Potenciació del risc d'hemorràgia				
Bosentan	Inducció moderada del CYP 3A4: descens de les Cp dels ACOD		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); si és possible, s'han de valorar altres alternatives. **Color verd:** no interacció. **Color blanc:** es desconeix si hi ha interacció, tot i que per mecanisme d'acció no és esperable.

AINE: antiinflamatoris no esteroïdals; Cp: concentracions plasmàtiques; FT: fitxa tècnica; gp-P: glicoproteïna P; ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina; IRSN: inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina; IT: interacció teòrica (basant-se en la farmacocinètica dels fàrmacs); ITINN: inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids.

¥Una revisió recent conclou que el levetiracetam i l'àcid valproic també interaccionen amb els ACOD per inducció de la gp-P, i de la gp-P i el CYP3A4 respectivament, basat en dades que provenen fonamentalment d'estudis en animals.⁽⁸⁷⁾ Cap de les bases de dades consultades per a l'elaboració de les taules recull aquestes interaccions.

†Malgrat es desconeix l'efecte del fenobarbital sobre la gp-P, hi ha algunes dades que indiquen que podrien disminuir les concentracions plasmàtiques de dabigatran i, conseqüentment, la seva eficàcia.

∞En un estudi observacional retrospectiu, en pacients amb FA no valvular tractats amb ACOD, el tractament concomitant amb fluconazole es va associar a un augment significatiu del risc de sagnat major (RR 2,35 [IC95% 1,80 a 3,07]).⁽⁸⁵⁾

*Tot i que seria esperable un augment de les concentracions plasmàtiques de dabigatran, un estudi recent mostra que l'administració de ritonavir, a diferència de cobicistat, no va modificar els paràmetres farmacocinètics ni el temps de trombina (TT) de dabigatran.⁽⁸⁸⁾

**Encara que l'efecte de simvastatina i lovastatina en la inhibició de la gp-P és poc rellevant, en un estudi observacional de casos i controls en pacients tractats amb dabigatran, l'ús concomitant de simvastatina i lovastatina es va associar a un risc més alt d'hemorràgia major respecte a la resta d'estatines (OR 1,46; IC95% 1,17 a 1,82).⁽⁸⁹⁾

Annex 5. Informació sobre antifibrinolítics i agents reversors

Taula 23. Informació d'interès sobre l'àcid tranexàmic.

Antifibrinolític	Medicaments disponibles	Posologia	Evidència	Altra informació d'interès
Àcid tranexàmic	Amchafibrin® ampul·les de 500 mg	<p><u>Via tòpica:</u> glopegig amb les ampul·les o impregnació de gasses o cotons.</p> <p>No s'ha d'empassar el contingut de les ampul·les per evitar l'efecte sistèmic.</p>	<p>Experiència d'ús.</p> <p>Ha demostrat ser efectiu en gingivorràgia i epistaxi atesa l'activitat fibrinolítica de la saliva i la mucosa nasal.</p>	<p>En altres indicacions, es pot administrar per via sistèmica (oral o intravenosa). En general, no es recomana el seu ús per via sistèmica en pacients tractats amb anticoagulants orals perquè l'evidència és molt limitada i pel possible augment del risc trombòtic.</p>

Taula 24. Informació d'interès sobre els agents reversors.

Agent reversor	Medicaments disponibles	Posologia	Evidència	Altra informació d'interès
Vitamina K Reversió AVK	<p>Konakion® 10 mg/ml (ampul·les de 10 mg)</p> <p>Konakion® pediàtric 2 mg/0,2 ml (ampul·les de 2 mg)</p>	<p>Segons l'INR i la gravetat de l'hemorràgia</p> <p>Dosis més habituals:</p> <p>- 2-3 mg per via oral si INR \geq 8 sense hemorràgia</p> <p>- 3-5 mg per via oral si hemorràgia lleu</p> <p>- 5-10 mg per via intravenosa si hemorràgia greu</p>	Àmplia experiència d'ús.	<p>No té un efecte immediat: per via oral tarda de 18 a 24 hores i per via intravenosa de 4 a 6 hores a fer l'efecte.</p> <p>Efecte dosi dependent.</p> <p>Cal tenir en compte que interfereix en el tractament anticoagulant si aquest es reprèn poc després d'administrar-la.</p> <p>No recomanada per via subcutània atès que l'absorció és erràtica i l'efecte poc previsible.</p>
CCP Reversió AVK i ACOD	<p>Prothromplex® vials de 600 UI</p> <p>Beriplex® vials de 500 UI i 1.000 UI</p> <p>Octaplex® vials de 500 UI i 1.000 UI</p>	<p>AVK: segons INR i gravetat de l'hemorràgia → 25-50 UI/kg per via intravenosa</p> <p>ACOD: 25-50 UI/kg per via intravenosa</p>	<p>AVK: estudis observacionals i aleatoritzats en pacients amb hemorràgies.</p> <p>ACOD: alguns estudis en animals i voluntaris sans per avaluar paràmetres de la coagulació. Poca evidència en pacients tractats amb ACOD amb hemorràgies.</p>	<p>Conté els factors de coagulació II, VII, IX i X. El Prothromplex® conté també proteïna C i el Beriplex® i Octaplex® proteïna C i S.</p> <p>Possible efecte protrombòtic, cal valorar el balanç benefici-risc abans de la seva administració.</p>

Agent reversor	Medicaments disponibles	Posologia	Evidència	Altra informació d'interès
Idarucizumab Reversió dabigatran	Praxbind® 2,5 g/50 ml (vials de 2,5 g)	5 g per via intravenosa (no sobrepassar els 15 minuts entre vials) Es pot valorar administrar una segona dosi de 5 g en cas de paràmetres de coagulació alterats i persistència de sagnat a les 12-24 hores.	Estudi RE-VERSE AD (assaig obert i no controlat): millora dels temps de coagulació (TTd i TCE) en pacients tractats amb dabigatran i hemorràgia no controlada o amb amenaça vital o que requerissin cirurgia o procediment invasiu d'urgència. ⁽⁹⁰⁾ Dades en variables clíniques finals escasses.	Anticòs monoclonal que s'uneix al dabigatran (afinitat més alta que aquest per la trombina). Abans d'administrar-lo cal tenir en compte l'hora de l'última presa de dabigatran, la funció renal i les proves de coagulació per valorar la possible presència de dabigatran. Conté sorbitol, es recomana precaució especial en pacients amb intolerància a la fructosa. No sembla que tingui efecte protrombòtic. Es pot reiniciar el dabigatran 24 hores després d'administrar l'idarucizumab.
CCPa Reversió ACOD	Feiba® vials de 500 UI i 1.000 UI	50 UI/kg per via intravenosa Dosi màxima: 200 UI/kg/dia	Alguns estudis en animals i voluntaris sans per avaluar paràmetres de la coagulació. No estudis en pacients tractats amb ACOD amb hemorràgies.	Conté els factors de coagulació II, IX, X i VII activat. Tractament de segona elecció atesa la menor experiència i que té un cost superior al CCP. No ha mostrat avantatges rellevants davant del CCP. Efecte protrombòtic, cal valorar el balanç benefici-risc abans de la seva administració.
Factor VII activat recombinant Reversió ACOD	Novoseven® vials de 1 mg, 2 mg i 5 mg	90 µg/kg per via intravenosa	Evidència quasi nul·la.	Tractament d'última elecció atesa la menor evidència i experiència i que té un cost superior als CCP i CCPa. Efecte protrombòtic, cal valorar el balanç benefici-risc abans de la seva administració.

CCP: concentrat de complex de protrombina; CCPa: concentrat de complex de protrombina activat; TCE: temps de coagulació d'ecarina; TTd: temps de trombina diluïda; UI: unitats internacionals.

Actualment estan en estudi altres agents reversors específics per als ACOD. Tot i que l'andexanet alfa encara no ha estat autoritzat per l'Agència Europea del Medicament, s'ha publicat una anàlisi preliminar de l'estudi ANNEXA-4, realitzat en pacients tractats amb rivaroxaban o apixaban i hemorràgia greu, on s'observa un descens de l'activitat anti-Xa a l'administrar l'andexanet alfa. També es va detectar un augment de l'activitat de l'anticoagulant al suspendre la infusió per la qual cosa existeixen algunes incerteses en la durada de la infusió.⁽⁹¹⁾

Annex 6. Classificació de les cirurgies i els procediments segons el risc hemorràgic

Aquesta classificació prové del document de consens "[Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico](#)".

Taula 25. Intervencions i procediments amb risc hemorràgic baix.

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 (vegeu instruccions per a procediments dentals a continuació)
Exploració dental
Radiografia convencional (panoràmica, periapical, etc.)
Procediments d'odontologia restauradora: obturacions (empastament), reconstruccions, incrustacions, <i>inlays</i> , <i>onlays</i> , facetes dentals, etc.
Procediments de prostodòncia (pròtesis fixes -corones o ponts- o mòvils -dentadures-)
Procediments de pròtesi maxil·lofacial
Procediments d'ortodòncia
Procediments d'endodòncia (tractament de conductes)
Extraccions dentals (exodòncies), màxim dues peces diàries**
Neteges bucal i raspats gingivals**
Implants**
Oftalmologia
Procediments amb anestèsia tòpica
Traumatologia i cirurgia ortopèdica
Punció articular i/o artrocentesi

DAI: desfibril·lador automàtic implantable; ICP: intervenció coronària percutània; MCP: marcapassos; TRC: teràpia de resincronització cardíaca.

*En pacients tractats amb AVK, cal disposar d'un INR el mateix dia o el dia abans per assegurar que el pacient està en rang terapèutic. Respecte als ACOD, en general s'ha d'evitar realitzar el procediment durant les hores amb més concentració plasmàtica del fàrmac (no en les primeres 1-6 hores postpresa).

**Situacions considerades pel grup d'experts que no requereixen la suspensió del TAO, basant-se en la bibliografia disponible i a l'experiència acumulada amb la pràctica clínica habitual. ^(43,92)

Instruccions per a procediments dentals:

Per disminuir l'hemorràgia, la zona de l'extracció pot requerir punts de sutura. La compressió de la zona ha de ser més llarga de l'habitual i s'han d'utilitzar gasses impregnades amb àcid tranexàmic. Posteriorment a la intervenció cal fer glopeigs amb ampul·les d'àcid tranexàmic (sense empassar) durant dos minuts cada sis hores, i durant dos dies, encara que no hi hagi sagnat. S'ha de fer una dieta tova i evitar menjar i begudes calentes.

Taula 26. Classificació de les intervencions i procediments segons el risc hemorràgic.

RISC HEMORRÀGIC			
BAIX	MODERAT	ALT	
Anestesiologia			
Infiltració local*	Bloqueigs profunds (plexe celiac, gangli estrellat, proximal de plexe ciàtic, obturador, infraclavicular, supraclavicular)	Anestèsia neuroaxial (espinal, epidural, catèter epidural)	
Bloqueigs facials (ilioinguinal, iliohipogàstric, transvers de l'abdomen, fàscia lata)	Bloqueigs superficials perivasculars no compressibles (intercostal, interescalesc)	Bloqueigs paravertebrals (paravertebral, plexe lumbar, plexe cervical profund)	
Bloqueigs superficials (avantbraç, digitals, safena a nivell del genoll, bloqueigs nerviosos en el turmell)	Anestèsia ocular retrobulbar	Prova i col·locació de neuroestimuladors espinals	
Bloqueigs superficials perivasculars compressibles (popliti, femoral, axil·lar)	Infiltració epidural amb corticoides (interlaminar, transforaminal)	Col·locació de catèters i bombes intratecals	
Anestèsia ocular tòpica i peribulbar*	Bloqueig nerviós o ablació facetària per radiofreqüència	Epiduroscòpia, descompressió epidural	
Infiltracions articulars o musculoesquelètiques	Procediments intradiscals	Vertebroplàstia i cifoplastia (risc alt o moderat en funció de la tècnica utilitzada)	
Infiltracions en punt gallet	Bloqueigs simpàtics		
Infiltracions sacroilíaqües	Implants d'estimuladors de nervis perifèrics		
Angiologia i cirurgia vascular			
Flebectomia	Reparació endovascular d'aneurismes	Cirurgia oberta toracoabdominal	
Procediments percutanis arterials que necessitin introductors < 8 Fr	Cirurgia vascular de cap i coll		
Fístules arteriovenoses senzilles	<i>Bypass</i> extra anatòmic		
	Procediments percutanis arterials que necessitin introductors > 8 Fr		
	Revascularització arterial o venosa profunda d'extremitats inferiors		
	Fístules arteriovenoses complexes		
Cardiologia intervencionista			
Coronariografia diagnòstica transradial o transfemoral*	ICP transfemoral	Valvuloplàstia aòrtica	
ICP transradial*	Ablació de la fibril·lació auricular amb aïllament de les venes pulmonars	Valvuloplàstia mitral	
Estudi electrofisiològic diagnòstic*	Baló de contrapulsació aòrtica	Reparació percutània mitral	
Ablació de TSV	Pericardiocentesi	Implant percutani de vàlvula aòrtica	
Ablació endocardiàcia de TV	Cateterisme cardíac dret	Tancament percutani dels apèndixs auriculars	
Implant subcutani transvenós de MCP, DAI, TRC*		Ablació epicardiàcia de TV	
Implant de Holter transcutani*		Implant de MCP sense cables	
Recanvi del generador de MCP, DAI, TRC*		Extracció d'elèctrodes (mecànica o assistida per làser)	
MCP transitori		Dispositius d'assistència circulatòria	
Cirurgia cardiovascular			
Finestra pericardiàcia subxifoidal	CRC no urgent (amb o sense circulació extracorpòria)	CRC urgent (amb o sense circulació extracorpòria)	
	Cirurgia valvular mitral o aòrtica	Dissecció d'aorta ascendent/arc	
	Cirurgia d'aorta ascendent	Cirurgia complicacions mecàniques IAM	
	Implant de MCP diafragmàtic		Cirurgia valvular urgent/endocarditis
			Cirurgia urgent per iatrogènia per intervenció
			Reintervenció coronària i/o valvular
			Pericardiectomia (pericarditis constrictiva o després)

Cirurgia general		
Cirurgia menor de pell o teixit subcutani*	Cirurgia de càncer colorectal programada oberta o per laparoscòpia	Cirurgia hepàtica major programada (hepatectomies, metastectomies)
Cirurgia de paret abdominal no complexa (hèrnies inguinals unilaterals, umbilicals i epigàstriques petites)	Cirurgia urgent per complicacions, reintervencions i processos inflamatoris evolucionats (fuita anastomòtica, perforacions, diverticles)	Cirurgia pancreàtica
Cirurgia proctològica no complexa (hemorroides, fistules, fissures)	Cirurgia biliar urgent (colecistitis, colangitis)	Cirurgia oncològica complexa amb limfadenectomies àmplies
	Cirurgia hepàtica menor	Cirurgia per al tractament d'hemorràgies digestives (úlceres, diverticles, angiodisplàsia)
Procediments d'otorrinolaringologia menors (pòlips)	Cirurgia esofagogàstica programada complexa (reintervencions, hèrnies paraesofàgiques, vòlvul gàstric)	Cirurgia endocrina (tiroidectomia total, reintervencions i buidaments cervicals, adrenalectomia per tumor maligne)
	Cirurgia major de paret abdominal (eventracions, reintervencions per complicacions i recaigudes)	Traumatismes abdominals greus
	Laparotomia i laparoscòpia programada per a processos no oncològics (apendicectomia, colecistectomia no complicada, hèrnia de hiat, resecció gàstrica)	Cirurgia oncològica d'otorrinolaringologia
	Cirurgia endocrina (hemitiroidectomia, paratiroidectomia, quist tiroglòs, adrenalectomia per procés benigne)	
	Cirurgia bariàtrica	
	Esplenectomia programada	
	Drenatge percutani d'abscessos intraabdominals de la pelvis	
	Amigdalectomia	
Cirurgia menor laríngia i òtica		
Cirurgia plàstica i reconstructiva		
Empelts petits i penjalls	Úlceres cròniques a les cames	Hemangiomes i malformacions vasculares
Cirurgia cutània menor (biòpsia excisional)	Úlceres per pressió	Cremades
Cirurgia estètica de les orelles	Cirurgia estètica del nas	Cirurgia de tumors cutanis majors
	Cirurgia de reconstrucció del tronc i extremitats	Cirurgia de tumors de cap i coll
	Cirurgia estètica de la mama	Cirurgia orbitopalpebral
Cirurgia de la mà	Cirurgia del contorn corporal	Cirurgia traumatològica facial
	Microcirurgia	Cirurgia de rejuveniment facial
	Malaltia de Peyronie	Cirurgia de trastorns d'identitat de gènere
		Limfadenectomia cervical, axil·lar i inguinal
		Amputacions de les extremitats
		Reimplants i trasplantaments
Cirurgia de la mediastinitis		
Infecció necrosant de parts toves		
Cirurgia toràcica		
-	Simpatectomia en la hiperhidrosi	Cirurgia pulmonar (lobectomia, neumectomia, traumatismes, malformacions, decorticació)
-		Cirurgia de la paret toràcica, tràquea i bronquis (malformacions, traumatismes, tumors)
-		Cirurgia de la pleura (biòpsia pleural, tumors)

		Cirurgia del mediastí, estret superior del tòrax i diafragma, inclosa l'esofagectomia
Endoscòpia digestiva		
Diagnòstic amb biòpsia de la mucosa (endoscòpia gastroduodenal, colonoscòpia, sigmoidoscòpia flexible)*		Polipectomia
CPRE amb col·locació de stent (biliar o pancreàtic) o dilatació papil·lar de baló sense esfinterectomia		Resecció endoscòpica de la mucosa
Enteroscòpia de pulsíó		Dissecció endoscòpica de la submucosa
Enteroscòpia assistida per baló amb finalitat diagnòstica		CPRE amb esfinterectomia biliar o pancreàtica
Càpsula endoscòpica		Ampul·lectomia
Col·locació de pròtesis enterals		Col·locació de gastrostomia endoscòpica percutània
Ecoendoscòpia sense PAAF		Col·locació de jejunostomia endoscòpica percutània
Electrocoagulació amb argó plasma de lesions digestives extenses, com per exemple, angiodisplàsies		Col·locació de colostomia endoscòpica percutània
Ablació d'esòfag de Barrett amb radiofreqüència		Enteroscòpia terapèutica amb baló assistit
		Ecoendoscòpia amb PAAF o biòpsia
		Ecoendoscòpia intervencionista
		Ablació tumoral
		Tècniques d'hemostàsia endoscòpica
		Tractament de varius
		Dilatació pneumàtica o amb bugies
		Drenatges per ecografia
		Tècniques de teràpia de tumors hepàtics per ecografia (radiofreqüència, alcoholització, etc.)
Ginecologia i obstetrícia		
Histeroscòpia	Histerectomia simple	Mastectomia total (amb o sense limfadenectomia)
Conització/biòpsia cervical	Quadrantectomia mamària	Cirurgia d'estadificació oncològica
Nòduls de mama	Quistectomia ovàrica	Limfadenectomia pelviana o paraaòrtica
Drenatge-marsupialització de la glàndula de Bartholin	Cesària programada sense factors de risc	Histerectomia radical
Amniocentesi/biòpsia coriònica		Miomectomia
		Cesària complicada (placenta prèvia, abrupció)
Neurocirurgia		
Cirurgia menor amb anestèsia local: biòpsia muscular	Procediment mínimament invasiu: stent carotídi	Procediment invasiu: craniotomia/craniectomia
Cirurgia menor amb anestèsia local: biòpsia de nervi perifèric	Procediment mínimament invasiu: descompressió de nervis perifèrics	Procediment invasiu: biòpsies cerebrals o medul·lars
Cirurgia menor amb anestèsia local: revisió de ferida quirúrgica	Procediment mínimament invasiu: accés percutani a trigemin	Procediment invasiu: cirurgia de raquis complexa o amb accés al canal espinal (laminectomia, discectomia, correcció d'una deformitat, etc.)
Cirurgia menor amb anestèsia local: angiografia cerebral	Procediment mínimament invasiu: cifoplastia i vertebroplastia (risc alt o moderat en funció de la tècnica utilitzada)	Procediment invasiu: endarterectomia carotídia
Cirurgia menor amb anestèsia local: procediments percutanis espinals (facetaries i rizòlisi)	Procediment mínimament invasiu: punció lumbar (risc alt o moderat en funció de la tècnica utilitzada)	Procediment invasiu: embolitzacions (intracranial, medul·lar)

	<p>Procediment mínimament invasiu: procediments percutanis espinals (epidurals, transforaminals i caudals)</p>	<p>Procediment invasiu: embolectomia mecànica</p>
	<p>Procediment mínimament invasiu: instrumentació espinal percutània sense accés al canal espinal</p>	<p>Procediment invasiu: estimulació cerebral profunda, elèctrodes cerebrals profunds</p> <p>Procediment invasiu: derivacions d'LCR (derivació ventriculoperitoneal, ventriculoauricular, lumboperitoneal, drenatge lumbar continu, drenatge ventricular extern)</p> <p>Procediment invasiu: cirurgia transesfenoidal i cirurgia endoscòpica de la base del crani</p>
Odontologia i cirurgia maxil·lofacial		
Procediment diagnòstic: exploració dental*	Cirurgia oral o maxil·lofacial: excisió de tumor maligne intraossi $\geq 1,25$ cm	Osteoplàstia/ostectomia per deformacions ortognàtiques
Procediment diagnòstic: exploració periodontal (sondatge)	Cirurgia oral o maxil·lofacial: sutures complicades > 5 cm	Procediments quirúrgics Le Fort I/II/III
Procediment diagnòstic: radiografia convencional (panoràmica, periapical, etc.)*	Cirurgia oral o maxil·lofacial: resecció radical de maxil·lar superior o de mandíbula	
Procediment diagnòstic: sialografia	Cirurgia oral o maxil·lofacial: incisió i drenatge d'abscessos orals i extraorals amb afectació de múltiples espais fascials	
Procediment diagnòstic: artograma de l'articulació temporomandibular	Cirurgia oral o maxil·lofacial: reducció de fractures òssies complicades amb fixació i múltiples accessos quirúrgics	
Procediments d'odontologia restauradora: obturacions (empastament), reconstruccions, incrustacions, <i>inlays</i> , <i>onlays</i> , facetes dentals, etc.*	Cirurgia oral o maxil·lofacial: artroplàstia/reconstrucció de l'articulació temporomandibular	
Procediments de prostodòncia: pròtesis fixes (corones o ponts) o movibles (dentadures)*	Traqueotomia d'emergència	
Procediments de pròtesi maxil·lofacial*		
Procediments d'ortodòncia*		
Procediment d'endodòncia: tractament de conductes*		
Procediment d'endodòncia: cirurgia apical o apicectomia		
Procediment d'endodòncia: resecció radicular quirúrgica		
Procediment de cirurgia oral o maxil·lofacial: extraccions dentàries (convencionals o quirúrgiques)		
Procediment de cirurgia oral o maxil·lofacial: alveoloplàstia, vestibuloplàstia, excisió de teixits tous		
Procediment de cirurgia oral o maxil·lofacial: frenectomia		
Procediment de cirurgia oral o maxil·lofacial: extirpació de tumors o quists (excepte malignes intraossis $\geq 1,25$ cm)		
Procediment de cirurgia oral o maxil·lofacial: cirurgia preprotètica		
Procediment de periodòncia: profilaxi (neteges)		

Procediment de periodòncia: raspats i allisats radiculars		
Procediment de periodòncia: cirurgies periodontals ressectives, regeneratives o mucogingivals		
Procediments amb implants dentals: col·locació convencional d'implants		
Procediments amb implants dentals: tècnica de regeneració simultània a la col·locació d'implants o diferida		
Oftalmologia		
En general, procediments amb anestèsia tòpica (vegeu tots els següents)*	En general, procediments amb anestèsia retrobulbar (vegeu tots els següents)	
Cirurgia del segment anterior: cataractes	Cirurgia del segment anterior: lesions conjuntivals	
Cirurgia del segment anterior: queratoplàstia lamel·lar i penetrant	Cirurgia del segment anterior: pterigi	
Cirurgia del segment anterior: trasplantament de membrana amniòtica	Cirurgia del segment anterior: reconstruccions de l'iris, pupil·loplàstia, implant secundari de lesions intraoculars suturades/anclades a l'iris	
Cirurgia del segment anterior: implant de segments intraestromàtics	Cirurgia d'estrabisme: cirurgia d'un o diversos músculs	
Cirurgia del segment anterior: encreuament del col·lagen corneal (<i>cross-linking corneal</i>)	Cirurgia de la retina: vitrectomia (en retinopatia diabètica proliferativa tendència a sagnat postquirúrgic)	
Cirurgia del segment anterior: cirurgia refractiva (làser corneal)	Cirurgia de la retina: facovitrectomia	
Cirurgia d'estrabisme: injecció de toxina botulínica	Cirurgia de l'òrbita i annexos oculars: cirurgia reconstructiva amb empelts, implants o penjolls	
Cirurgia de la retina: injecció intravítrea de fàrmacs	Cirurgia de l'òrbita i annexos oculars: mala aposició palpebral	
Cirurgia de la retina: fotocoagulació làser	Cirurgia de l'òrbita i annexos oculars: blefaroplàstia, cellaplàstia	
Cirurgia de la retina: cerclatge o indentació escleral	Cirurgia de l'òrbita i annexos oculars: cirurgia de la via lacrimal	
Cirurgia de l'òrbita i annexos oculars: cauterització de pestanyes	Cirurgia de l'òrbita i annexos oculars: cirurgia orbitària (tumors, fractures, etc.)	
Cirurgia de l'òrbita i annexos oculars: sondatge via lacrimal amb o sense implant	Cirurgia de glaucoma: trabeculectomia	
Cirurgia de l'òrbita i annexos oculars: conjuntivoplàstia	Cirurgia de glaucoma: facotrabeulectomia	
Cirurgia de l'òrbita i annexos oculars: extirpació/biòpsia de lesions palpebrals menors (tumors, calazi, quist, etc.)	Cirurgia de glaucoma: implant de sistemes de drenatge valvular	
Cirurgia de glaucoma: goniectomia		
Pneumologia		
Broncoscòpia diagnòstica	Toracocentesi sense control ecogràfic	Biòpsia bronquial, transbronquial, criobiòpsia
Rentat broncoalveolar	Catèter pleural tunelitzat sense control ecogràfic	PAAF sense control ecogràfic
Raspallat bronquial		Ecobroncoscòpia amb PAAF transbronquial
Toracocentesi amb control ecogràfic		Resecció tumoral làser, electrocoagulació, criorecanalització
Catèter pleural tunelitzat amb control ecogràfic	Inserció de tub de drenatge pleural sense control ecogràfic	Implant de pròtesi
Inserció de tub de drenatge pleural amb control ecogràfic		Dilatació bronquial/traqueal
		Broncoscòpia rígida

		Extracció de cos estrany
		Biòpsia pleural tancada/transtoràcica
		Toracoscòpia
Radiologia vascular i intervencionista		
PAAF o BAG d'òrgan superficial (excloses localització intratoràcica i intraabdominal): tiroides, mama, gangli limfàtic superficial, paròtide, bultomes superficials	Termoablació d'osteoma osteoide i metàstasis òssies	Biòpsia hepàtica i renal
Puncions terapèutiques en territori osteoarticular (infiltració de corticoides, rentat de calci en tendó supraespinal, injecció de PRFC en tendinitis, aspiració de ganglió)	Dilatacions i stents en el tub digestiu (risc alt o moderat en funció de la tècnica utilitzada)	Termoablació percutània hepàtica, renal o pulmonar
Recanvi de catèter de drenatge (biliar, nefrostomia, abscess))	Drenatge pleural (risc alt o moderat en funció de la tècnica utilitzada)	Intervenció biliar (nova trajectòria)
Toracocentesi evacuadora simple	Retirada del reservori subcutani	Intervencionisme arterial: embolitzacions, quimioembolitzacions, radioembolització, angioplàstia/stent, quimioteràpia intraarterial, fibrinòlisi local, endopròtesi vascular, tractament percutani de l'ictus
Paracentesi evacuadora simple	Catèter tunelitzat per hemodiàlisi o oncologia	Trombólisi farmacomecànica de la TEV
Drenatge d'abscess superficial	Angioplàstia i trombectomia en accessos vasculars per a hemodiàlisi	TIPS
Puncions venoses diagnòstiques i/o terapèutiques: col·locació i retirada de filtres a la cava, tractament percutani de varicocele masculí o femení, stent venós, catèter jugular o femoral no tunelitzat, presa de mostres venoses, flebosclerosi de malformacions venoses, etc.		Col·locació de reservori subcutani
Tractament amb radiofreqüència o làser de varius a les extremitats inferiors		Drenatge d'abscess o PAAF en òrgan profund
Dacriocistografia, sialografia		BAG intraabdominal, retroperitoneal, pulmonar o en la paret toràcica
Arteriografia diagnòstica		Nefrostomia, gastrostomia, colecistostomia percutània i/o catèter en doble J percutani, col·locació iniciar (risc alt o moderat en funció de la tècnica utilitzada)
Procediments espinals: bloqueig facetari		Procediments espinals: vertebroplàstia, cifoplàstia, punció lumbar, injecció epidural (risc alt o moderat en funció de la tècnica utilitzada)
Traumatologia i cirurgia ortopèdia		
Punció articular i/o artrocentesi*	Cirurgia de fractura de maluc (pròtesi parcial i osteosíntesi)	Artroplàstia bilateral de maluc
Artroscòpia de genoll (incloses plàsties de lligaments creuats)	Artroplàstia primària de maluc	Artroplàstia bilateral de genoll
Artroscòpia d'espatlla (descompressió subacromial, reparació de maneguet rotador)	Artroplàstia primària de genoll	Revisions d'artroplàstia de maluc
Cirurgia de la inestabilitat de l'espatlla (artroscòpia i oberta)	Cirurgia de fractura del fèmur (diafísial i distal)	Revisions d'artroplàstia de genoll
Cirurgia del turmell (inclosa l'osteosíntesi)	Cirurgia de fractura de la tibia (proximal i diafísial)	Cirurgia de la columna lumbar (arròdesi circumferencial > 2 nivells oberta)
Cirurgia de l'avantpeu (deformatats i fractures)	Cirurgia de fractura de l'húmer (proximal i diafísial)	Cirurgia de les deformatats raquídies (escoliosi)

Cirurgia ortopèdica del retropeu	Artroplàstia d'espatlla	Cirurgia de fractura de maluc i sacre
Cirurgia de les fractures dels ossos del tars	Cirurgia de la columna cervical	Politraumatismes
Cirurgia de la mà (parts toves, lesions tumorals benignes i tendinoses)	Artròdesi de la columna lumbar (fins a dos nivells oberta i procediments mínimament invasius [XLIF, TLIF, etc.])	Cirurgia ortopèdica oncològica (resecció de tumors ossis amb reconstrucció)
Cirurgia de les lesions traumàtiques dels tendons del canell i la mà	Cirurgia ortopèdica oncològica (tumors de parts toves)	
Cirurgia de les lesions compressives dels nervis perifèrics de les extremitats superiors		
Cirurgia de fractura del radi distal i la diàfisi dels ossos de l'avantbraç		
Cirurgia de les fractures articulars del colze		
Cirurgia de les parts toves del colze		
Urologia		
Cirurgia de genitals externs masculins	Cirurgia percutània renal	Cirurgia d'exèresi urològica (oncològica i no oncològica)
Cirurgia per a incontinència urinària femenina	Cirurgia endoscòpica de bufeta i pròstata	Trasplantament renal
Cirurgia endoscòpica retrògrada per litiasi uretral	Biòpsia de pròstata	Donant viu
Cistoscòpia i derivacions retrògrades	Cirurgia reconstructiva uretral i del retroperitoneu	

BAG: biòpsia amb agulla gruixuda; CPRE: colangiopancreaticografia retrògrada endoscòpica; CRC: cirurgia de revascularització coronària; DAL: desfibril·lador automàtic implantable; IAM: infart agut de miocardi; ICP: intervenció coronària percutània; LCR: líquid cefalorraquidi; MCP: marcapassos; PAAF: punció-aspiració sense agulla fina; PRFC: plasma ric en factors de creixement; TAO: tractament anticoagulant oral; TEV: tromboembolisme venós; TIPS: *shunt* portosistèmic transjugular intrahepàtic; TRC: teràpia de resincronització cardíaca; TSV: taquicàrdia supraventricular; TV: taquicàrdia ventricular.

*Procediments amb risc d'hemorràgia baix en els quals una possible hemorràgia és poc rellevant clínicament i de maneig assumible pel cirurgista o professional sanitari que realitza el procediment (vegeu la primera taula de l'annex 6). Generalment es recomana no interrompre el TAO.

Glossari d'abreviacions

- AAS: àcid acetilsalicílic
- ACOD: anticoagulants orals directes
- AEMPS: Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris
- AIT: atac isquèmic transitori
- AVK: antagonistes de la vitamina K
- CCP: concentrat de complex de protrombina
- CHA₂DS₂-VASc: escala d'avaluació del risc tromboembòlic
- Cmax: concentració plasmàtica màxima
- Cr: creatinina sèrica
- DTS: dosi total setmanal (AVK)
- ETE: ecocardiografia transesofàgica
- FA: fibril·lació auricular
- FG: filtrat glomerular
- FGe: filtrat glomerular estimat
- HAS-BLED: escala d'avaluació del risc hemorràgic
- HBPM: heparina de baix pes molecular
- HTA: hipertensió arterial
- IAM: infart agut de miocardi
- IBP: inhibidors de la bomba de protons
- IC: insuficiència cardíaca
- ICP: intervenció coronària percutània
- IC95%: interval de confiança del 95%
- IQF: Índex de qualitat de la prescripció farmacèutica
- INR: ràtio normalitzada internacional
- IPT: informe de posicionament terapèutic
- IR: insuficiència renal
- ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis
- MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica
- NNT: nombre necessari de pacients a tractar
- P2Y12: receptor plaquetari de l'adenosinadifosfat
- PHF: Programa d'harmonització farmacoterapèutica
- SCA: síndrome coronària aguda
- SNG: sonda nasogàstrica
- SPD: sistema personalitzat de dosificació
- TAO: tractament anticoagulant oral
- TP: temps de protrombina
- TRT: temps en rang terapèutic

Bibliografia

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de posicionamiento terapéutico. UT_ACOD/V5/2 1112. 2016.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. *Rev Española Cardiol*. 2017 Jan;70(1):50.e1-50.e84.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Atrial fibrillation: management. (CG180). NICE; 2014.
4. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Española Cardiol*. 2014 Apr;67(4):259–69.
5. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano J V., Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Española Cardiol*. 2007 Jun;60(6):616–24.
6. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014;130(23):e199-267.
7. Martins RP, Galand V, Colette E, Behar N, Pavin D, Leclercq C, et al. Defining nonvalvular atrial fibrillation: A quest for clarification. *Am Heart J*. 2016;178:161–7.
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67.
9. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY MEB investigators. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9586):493–503.
10. Connolly S, Eikelboom J, Joyner C, Diener H, Hart R, S G. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806–17.
11. Hart RG, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;20360(14):2066–78.
12. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation. *Lancet*. 2006;367(9526):1903–12.
13. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124–d124.
14. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: The Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1500–10.
15. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263–72.
16. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GYH, Lane DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Qjm*. 2014;107(12):955–67.
17. Mikkelsen AP, Lindhardsen J, Lip GYH, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(9):1745–51.
18. Bjerring J, Lip GY, Hansen M, PR H, Al. E. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e3522–e3522.
19. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(5):1364–7.
20. Fauchier L, Clementy N, Bisson A, Ivanov F, Angoulvant D, Babuty D, et al. Should atrial fibrillation patients with only 1 nongender-related CHA2DS2-VASc risk factor be anticoagulated? *Stroke*. 2016;47(7):1831–6.
21. Chan YH, Wu LS, Chang SH, Lee HF, Liu JR, See LC, et al. Young male patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc score of 1 may not need anticoagulants: A nationwide population-based study. *PLoS One*. 2016;11(3):1–12.
22. Friberg L, Skeppholm M, Terént A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(3):225–32.
23. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: euro heart survey. *Chest*. 2010;138:1093–100.
24. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M HC. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739–91.
25. Gallagher AM, Van Staa TP, Murray-Thomas T, Schoof N, Clemens A, Ackermann D, et al. Population-based cohort study of warfarin-treated patients with atrial fibrillation: incidence of cardiovascular and bleeding outcomes. *BMJ Open*. 2014;4.
26. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby J V., et al. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2003 Sep 11;349(11):1019–26.

27. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An Analysis of the Lowest Effective Intensity of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 1996 Aug 22;335(8):540–6.
28. Torn M, Cannegieter SC, Bollen WLEM, van der Meer FJM, van der Wall EE, Rosendaal FR. Optimal Level of Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Arterial Thrombosis in Patients With Mechanical Heart Valve Prostheses, Atrial Fibrillation, or Myocardial Infarction. *Arch Intern Med.* 2009 Jul 13;169(13):1203.
29. Protocol per al control dels anticoagulants orals antagonistes de la vitamina K. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. 2010.
30. Altirriba J, Aparicio P. Anticoagulación oral en Atención Primaria. *Rev Esp Sanid Penit.* 2017;19:28–44.
31. Enfedaque B, Mourelo M, Sant, E. Prevenció de la malaltia tromboembòlica en Atenció Primària. Societat catalana de medicina Familiar i Comunitària (camfic). 2014.
32. Protocol de maneig del tractament anticoagulant oral. Grup Clínic d'Anticoagulació AISBE 2017. Disponible a: <http://www.aisbcn.cat/>.
33. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
34. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883–91.
35. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981–92.
36. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2093–104.
37. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955–62.
38. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017;48(9):2494–503.
39. Deitelzweig S, Farmer C, Luo X, Vo L, Li X, Hamilton M, et al. Risk of major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a systematic review of real-world observational studies. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(9):1583–94.
40. Monaco L, Biagi C, Conti V, Melis M, Donati M, Venegoni M, et al. Safety profile of the direct oral anticoagulants: an analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Jul;83(7):1532–43.
41. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med.* 2013 Sep 26;369(13):1206–14.
42. Grup Tromboc@t. Societat Catalana d'Hematologia i Hemoteràpia. Pacientes tratados con anticoagulantes orales inhibidores directos de la coagulación. Setembre 2016.
43. J S, P V, TS P, P A, M A, L D. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018 Oct;0:1–64.
44. Cardiovascular and renal drugs advisory committee. Statistical considerations ENGAGE-AF trial. NDA 206316. U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2014.
45. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Lixiana(R) (edoxaban). EMEA/H/C/002629/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); abril 2015.
46. Hughes S, Szeki I, Nash MJ, Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease patients--the practical aspects. *Clin Kidney J.* 2014;7(5):442–9.
47. Belmar Vega L, de Francisco ÁLM, Bada da Silva J, Galván Espinoza L, Fernández Fresnedo G. New oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease. *Nefrología.* 2017;37(3):244–52.
48. Kumar S, de Lusignan S, McGovern A, Correa A, Hriskova M, Gatenby P, et al. Ischaemic stroke, haemorrhage, and mortality in older patients with chronic kidney disease newly started on anticoagulation for atrial fibrillation: a population based study from UK primary care. *BMJ.* 2018;k342.
49. Saheb Sharif-Askari F, Syed Sulaiman SA SS-AN. Anticoagulation therapy in patients with chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol-Advances Intern Med.* 2017;906:101–14.
50. Dabigatrán (Pradaxa) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2011;1–3.
51. Fitxa tècnica de Pradaxa (dabigatran). Boehringer Ingelheim. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [citad novembre 2017].
52. Fitxa tècnica de Xarelto (rivaroxaban). Bayer Pharma. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [citad novembre 2017].
53. Fitxa tècnica de Eliquis (apixaban). Bristol Myers/Pfizer. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [citad novembre 2017].
54. Fitxa tècnica de Lixiana (edoxaban). Daiichi Sankyo. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [citad novembre 2017].

55. Goriacko P, Veltri KT. Safety of direct oral anticoagulants vs warfarin in patients with chronic liver disease and atrial fibrillation. *Eur J Haematol*. 2018;0–1.
56. Robert-Ebadi H, LeGal G, Righini M. Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clin Interv Aging*. 2009;4:165–77.
57. Orkaby AR, Ozonoff A, Reisman JI, Miller DR, Zhao S, Rose AJ. Continued Use of Warfarin in Veterans with Atrial Fibrillation After Dementia Diagnosis. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(2):249–56.
58. Madhavan M, Hu TY, Gersh BJ, Roger VL, Killian J, Weston SA, et al. Efficacy of Warfarin Anticoagulation and Incident Dementia in a Community-Based Cohort of Atrial Fibrillation. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(2):145–54.
59. D'Souza R, Sermer M, Silversides CK. Pregnancy in women with congenital heart disease. *Obstet Med*. 2015;8(1):18–25.
60. Cohen H, Arachchillage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016 Aug;14(8):1673–6.
61. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Diaz-Sandoval LJ, Diercks D, Piccini JP, et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017.
62. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275–444.
63. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2017;(April):213–54.
64. Rubboli A, Faxon DP, Juhani Airaksinen KE, Schlitt A, Marín F, Bhatt DL, et al. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. *Thromb Haemost*. 2014;112(6):1080–7.
65. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2017;(April):763–816.
66. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2016. e726–e779. p.
67. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeyoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 49, *Stroke*. 2018. 46-110 p.
68. Ohya Y, Makihara N, Wakisaka K, Morita T, Ago T, Kitazono T, et al. Thrombolytic Therapy in Severe Cardioembolic Stroke After Reversal of Dabigatran with Idarucizumab: Case Report and Literature Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;1–4.
69. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke*. 2016;11(1):134–47.
70. Grup Tromboc@t. Societat Catalana d'Hematologia i Hemoteràpia. Anticoagulantes orales de acció directa (ACODs). Manejo práctico.
71. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):3042–67.
72. Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):623–7.
73. Guidance on converting between anticoagulants. Gloucestersh Hosp NHS. 2018;
74. Hellerslia V, Mehta P. Transition of Anticoagulants. *Hosp Pharm*. 2016;
75. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2014;2014:957362.
76. Manual de vacunacions de Catalunya. 5a edició. Eva Borràs López i Luis Urbiztondo Perdices, Luis C. Catalunya. Departament de Salut. 2018.
77. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. Disponible a: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_introduction.pdf.
78. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GYH, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2017;117(2):209–18.
79. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, Sibbing D, Berg J Ten, Grove EL, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: Expert consensus paper of the European Society of cardiology working group on thrombosis. *Eur Heart J*. 2017;38(19):1455–62.

80. Proietti M, Romiti GF, Romanazzi I, Farcomeni A, Staerk L, Nielsen PB, et al. Restarting oral anticoagulant therapy after major bleeding in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;261:84–91.
81. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldán V, Tello-Montoliu A, et al. 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, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. *Rev Esp Cardiol.* 2018;In press.
82. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL, Ortel TL, Saxonhouse SJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):871–98.
83. Oriol de Solà-Morales Serra, Josep M^a Elorza Ricart. Coagulómetros portátiles. Revisión de la evidencia científica y evaluación económica de su uso en el autocontrol del tratamiento anticoagulante oral. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recer.
84. Lexicomp. Acenocoumarol (United States: Not available) and Warfarin: Drug information - UpToDate. 2017.
85. Chang S-H, Chou I-J, Yeh Y-H, Chiou M-J, Wen M-S, Kuo C-T, et al. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2017 Oct 3;318(13):1250.
86. Friberg L. Safety of apixaban in combination with dronedarone in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2018;264:85–90.
87. Stöllberger C, Finsterer J. Interactions between non-vitamin K oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 2016;126:98–101.
88. Kumar P, Gordon LA, Brooks KM, George JM, Kellogg A, McManus M, et al. Differential Influence of the Antiretroviral Pharmacokinetic Enhancers Ritonavir and Cobicistat on Intestinal P-Glycoprotein Transport and the Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Disposition of Dabigatran. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Nov;61(11):e01201-17.
89. Antoniou T, Macdonald EM, Yao Z, Hollands S, Gomes T, Tadrous M, et al. Association between statin use and ischemic stroke or major hemorrhage in patients taking dabigatran for atrial fibrillation. *CMAJ.* 2017;189(1):E4–10.
90. Pollack C V., Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017;377:431–41.
91. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1131–41.
92. Dézsi CA, Dézsi BB, Dézsi AD. Management of dental patients receiving antiplatelet therapy or chronic oral anticoagulation: A review of the latest evidence. *Eur J Gen Pract.* 2017;23(1):196–201.
93. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014;35(47):3346–55.
94. Ezekowitz MD, Pollack C V, Halperin JL, England RD, VanPelt Nguyen S, Spahr J, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J.* 2018;0:1–13.
95. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet.* 2016;388(10055):1995–2003.
96. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli G V., Xiang J, Wilber DJ, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36(28):1805–11.
97. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1627–36.
98. Kirchhof P, Haeusler KG, Blank B, De Bono J, Callans D, Elvan A, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J.* 2018;(June):1–14.
99. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375(25):2423–34.
100. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377:1513–24.