

Gratu Amaierako Lana
Medikuntza Gradua

Aho bidezko antikoagulatzaile zuzenen maneia fibrilazio aurikular ez-balbularra eta giltzurrun gutxiegitasun kronikoa duten pazienteengan

Berrikuspen sistematikoa

Egilea:

Haizea Bollar Eiguren

Zuzendaria:

Jose Ramon Arriandiaga Bilbao

© 2020, Haizea Bollar Eiguren

ERABILITAKO LABURDURAK

AAK: Aho bidezko antikoagulatuak

AAKZ: Aho bidezko antikoagulatuak zuzenak

FA: Fibrilazio aurikularra

FAEB: Fibrilazio aurikular ez-balbularra

GGK: Giltzurrun gutxiegitasun kronikoa

GGT: Giltzurrun gutxiegitasun terminala

KBA: K bitaminaren antagonista

IZB: Intripu zerebrobaskularra

LABURPENA

Sarrera: Giltzurrun gutxiegitasun kronikoa (GGK) duten pazienteengan fibrilazio aurikular ez-balbularraren (FAEB) prebalentzia oso esanguratsua da. FAEBean aho bidezko antikoagulatzaile zuzenek (AAKZ) tronboenbolismoaren prebentzioaren panorama aldatu dute. Hala ere, entsegu klinikoetan GGKa fase aurreratuetan duten pazienteak baztertu zirenez paziente hauetan AAKZen maneia zalantzan dago.

Helburua: Lanaren helburu nagusia FAEBean tronboenbolismoaren prebentziorako AAKZen terapiaren maneia GGKa pairatzen duten pazienteetan aztertzea da.

Material eta metodoak: Berrikuspen bibliografikoa egiteko PubMed, Ovid eta Euskal Herriko Unibertsitateko (EHU) liburutegiaren datu baseetan eta Uptodate web orrialdean egin da bilaketa. MesH eta DeCS tesauruetan ikerketan aztergai izango diren deskriptoreen bilaketa egin da eta inklusio eta eskusio kriterioak zehaztu dira. Azkenik banan banan hautatu egin dira jorratuko diren baliabide bibliografikoak.

Emaitzak: Lehenengo estadioetako GGKa duten pazienteetan AAKZek warfarinarekin konparatuz arrisku-onura erlazio hobea dute. GGKa duten pazienteentzat AAKZen artean apixaban aukera egokiena da. Hala ere, GGKan KrA jaisten doan heinean antikoagulazioari buruzko ebidentzia eskasa da. Horregatik paziente hauetan antikoagulatzearen erabakia pazientearekin batera baloratu behar da. GGTeke pazienteetan praktika klinikoaren arabera apixaban edo warfarina (2.0tik-3.0ko INR-arekin) preskribitu daitezke. AAKZen dosifikazio egokia egiteko Cockcroft-Gault metodoa erabiliz KrAren kalkulua egin behar da. Bestetik, AAKZekin tratuta dauden eta GGK duten pazienteetan monitorizazioa urtean behin baino gehiagotan egin behar da.

Ondorioak: FAEB eta GGT duten pazienteetan aho bidezko antikoagulazioari buruzko zorizko entsegu kliniko sendoak behar dira. Horregatik, paziente hauetan aho bidezko antikoagulazioaren terapiaren aukeraketa banakakoa izan behar da eta pazientearen eta medikuaren arteko erabaki partekatuetan oinarritu egin behar da.

Hitz gakoak: Fibrilazio aurikular ez balbularra; Giltzurrun gutxiegitasun kronikoa; aho bidezko antikoagulatzaile zuzenak.

AURKIBIDEA

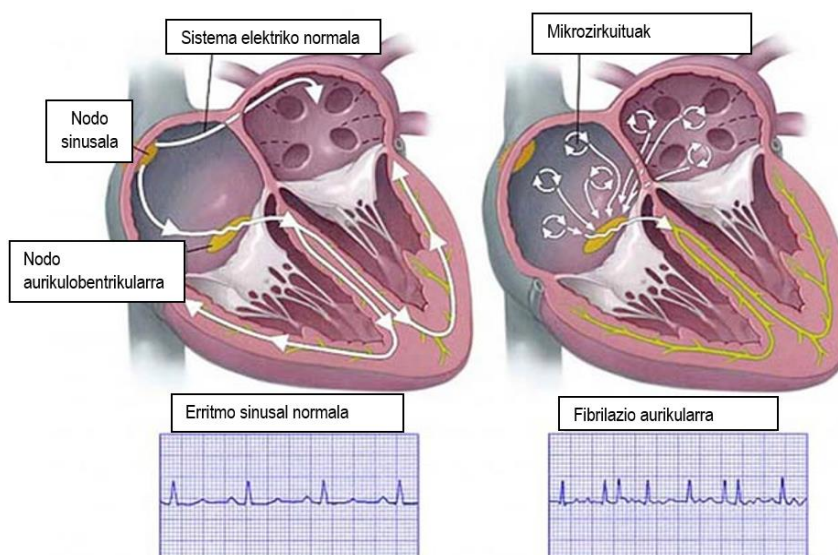
1. SARRERA.....	1
1.1. FIBRILAZIO AURIKULARRA.....	1
1.2. ANTIKOAGULATZAILEAK.....	3
1.2.1. K bitaminaren antagonistak.....	4
1.2.2. Aho bidezko antikoagulatzailerak.....	4
1.2.3. Gida klinikoaren gomendioak.....	6
1.3. GILTZURRUN GUTXIEGITASUNA FAn.....	7
1.3.1. Egoera protronbotikoa FAn eta GGKan.....	8
1.3.2. Hemorragia arriskua FAn eta GGKan.....	10
1.4. ERRONKA.....	11
2. HELBURUAK.....	12
2.1. HELBURU NAGUSIA.....	12
2.2. BIGARREN MAILAKO HELBURUAK.....	13
3. MATERIAL ETA METODOAK.....	13
4. EMAITZAK.....	15
4.1. GGKan AAKZen ERAGINKORTASUNA ETA SEGURTASUNA.....	15
4.2. GGKan AAKZen ARTEKO KONPARAKETA.....	16
4.2.1. Tronbinaren inhibitzaile zuzena: Dabigatrana.....	17
4.2.2. Xa faktorearen inhibitzaile zuzenak.....	18
4.3. GGTearen ANTIKOAGULAZIO EGOKIA.....	20
4.3.1. KBAen eraginkortasun eta segurtasuna GGTearen.....	20
4.3.2. AAKZen eraginkortasun eta segurtasuna GGTearen.....	22
4.4. GIDA KLINIKOAK.....	22
4.4.1. GGK arina edo moderatua ($KrA \geq 30$ mL/min).....	23

4.4.2. GGK moderatu edo larria ($KrA \geq 15$ mL/min).....	23
4.4.3. GGT ($KrA \leq 15$ mL/min).....	24
4.5. AAKZen ERREGIMEN EGOKIA AUKERATZEA.....	25
4.5.1. Pazientearen arriskuak ebaluatzea.....	25
4.5.2. Dosifikazio egokia aukeratzea.....	26
4.5.3. Monitorizazioaren garrantzia.....	27
4.5.4. Pazientearekin erabaki partekatua hartzea.....	28
4.6. MUGAK ETA ETORKIZUNEKO IKERKETAK.....	29
4.6.1. Mugak.....	29
4.6.2. Etorkizuneko ikerketak.....	30
5. EZTABAIDA.....	30
5.1. PAZIENTE HAU ANTIKOAGULATU BEHAR DA?.....	32
5.2. ANTIKOAGULANTEA AUKERATU.....	33
5.3. ANTIKOAGULAZIO TERAPIAREN MANEIUA.....	35
6. ONDORIOAK.....	36
7. BIBLIOGRAFIA.....	37

1. SARRERA

1.1. FIBRILAZIO AURIKULARRA

Fibrilazio aurikularra (FA) arritmia iraunkor ohikoena da eta mundu osoan 33 milioi pertsona baino gehiagok pairatzen dutela balioztatzen da (1,2). FAn aurikuletan mikrozkuituak sortzen dira, batez ere ezkerreko aurikulan dauden birika benen sarrera guneen inguruan. Modu honetan aurikulen eta bentrikuluen aktibazio azkar eta irregularra ematen da. Hala ere, nodo aurikulobentrikularreko zelulek iragazki moduan lan egiten du eta estimulu denak ez dira bentrikuluetara heltzen (gehienez 150 estimulu minutuko) (**1.Irudia**).



1. Irudia. FAdun bihotzaren funtzionamendua sistema elektriko normalaren funtzionamenduarekiko konparaketa. Ezkerreko aurikulan birika benen inguruan sortzen diren mikrozkuituak nodo ABera ailegatzen dira eta nodoak estimulu ugari blokeatzen ditu (300 bat inpultsutik gehienez 150 helduko dira bentrikuluetara).

FAdun pazienteek emaitza desiragaitzak izateko arrisku handiagoa eta mortalitate orokorraren handiagotzea pairatuko dute (2). FArekin elkartzen den konplikazio nagusia tronboenbolismoa da, bereziki instripu zerebrobaskularra (IZB). Hemodinamikoki kontrakzio aurikular eraginkorraren gabezia ematen da eta aurikulak ez direnez ondo uzkuratzen ari, ezkerreko aurikularen belarritxoan odol estasi bat dago. Tronboak askatzean enbolia arriskua egongo da instripu zerebrobaskular oso kaltegarriak eragiten (burmuin-infartuen kausa ohikoenetarikoa da). Hori dela eta, FAdun pazienteek erritmo sinusaladun pazienteekin konparatuz IZB izateko 4-5 bider arrisku gehiago dute (1,2).

FAn tronboenbolismoaren arriskua adinarekin, diabetes mellitusarekin, hipertentsioarekin, aurreko gertakari enbolikoekin, odolhodietako gaixotasunekin eta bihotz gutxiegitasunarekin erlazionatzen da. Aldiz, FA isolatua duten 65 urte baino gutxiagoko pazienteetan intzidentzia minimoa da (< 1% urtero) (1).

Paziente egokietan aho bidezko antikoagulatzaileen (AAK) erabileraren bidez IZB gertatzeko arriskua nabarmenki murriztu daiteke (4). Horregatik, aho bidezko antikoagulazioa 2019ko American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society kriterioen arabeko gomendioa da (3).

FAren antikoagulaziorako maneiuari buruz hitz egiteko, FA balbularra eta ez balbularra terminoak bereizten dira. FA balbularra estenosi mitral moderatu-larriari edo bihotz balbula mekanikoaren presentziari deritzo. FA balbularra warfarinarekin epe luzeko antikoagulazio indikazioa da. Beste aldetik, FA ez balbularra (FAEB) estenosi mitral moderatu-larria edo bihotz balbula mekanikoa ez duten FA-ei deritze, nahiz eta beste motatako balbuletako ebakuntzak edo lesioak izan (3).

FAEBaren tronboenbolismoaren arriskua aurreikusteko CHA2DS2-VASc score erabiltzea gomendatzen da (**1. Taula**). CHA2DS2-VASc score puntuazioarekin 2 puntu edo gehiago izateak tronboenbolismoa izateko arriskua altua dela esan nahi du. Hala ere, sexu femeninoak, arrisku faktore bakarra izatekotan ez zaio punturik ematen, bakarrik puntu bat gehitzen da beste arrisku faktoreren bat agertzekotan (3).

1. Taula. CHA2DS2-VASc score puntuazioa. Beste indikazio absolutuak FAn aho bidezko antikoagulatzaileak preskribitzeko: FA balbularra eta miokardiopatia hipertrofikoa.

Letra	Arrisku faktorea	Puntuazioa
C	Bihotz gutxiegitasuna edo ezkerreko bentrikuluaren disfuntzio sistolikoa	1
H	Hipertentsioa	1
A2	Adina ≥ 75	2
D	Diabetes mellitusa	1
S2	Instripu zerebrobaskularra edo instripu iskemiko iragankorra edo enbolismo arteriala	2
V	Miokardioko infartu akutua, baskulopatia periferikoa edo aortan ateroma plakak	1
A	Adina ≥ 65	1
S	Emakumezko sexua	1*

* Puntu bat gehitzen du baina beste arrisku faktoreren bat agertzekotan.

Tronboenbolismoa izateko arriskuaren arabera tratamendua ezartzen da (2,3). Orokorrean, aho bideko antikoagulatzaileak FAEBdun eta CHA2DS2-VASc-en puntuazio altua duten pazienteetan gomendatzen dira: ≥ 2 gizonetan eta ≥ 3 emakumeetan (3) (**2. Taula**).

2. Taula. CHA2DS2-VASc puntuazioaren arabera gomendatzen den antikoagulazio indikazioa.

Gizonak	Emakumeak
0 puntu: ezer ez	0 puntu edo 1 puntu emakumea izateagatik: ezer ez
1 puntu: AAK edo ezer ez	2 puntu: AAK edo ezer ez
2 puntu edo gehiago: AAK	3 Puntu edo gehiago: AAK

Puntuazio baxuak dituzten pazienteei ez zaie antikoagulatzailearik ezta antiagregatzailearik gomendatzen baina CHA2DS2-VASc 1 dituzten gizonentzat eta CHA2DS2-VASc 2 dituzten emakumeentzat aho bideko antikoagulatzaileak onuragarriak izan daitezke. Antikoagulatzaileak erabiltzeko erabakia ez da Faren iraupenaren arabera (paroxistikoa, iraunkorra edo kronikoa), pazientearen arrisku faktoreen arabera izango da (3).

Antikoagulatzaileen erabileraren ondorioz pazienteek hemorragiak izateko arriskua izan dezakete. Arrisku hau neurtzeko HAS-BLED score erabiltzen da. Kasu honetan, >3 bada, hemorragia izateko arrisku altua da. Nahiz eta hemorragiak pairatzeko arriskua altua izan antikoagulatzaileak ez dira kontraindikatu baina jarraipen estu bat izan beharko dute.

1.2. ANTIKOAGULATZAILEAK

Euskal Autonomia Erkidegoan 66.400 paziente inguru AAKekin tratamenduan dago, populazio orokorraren %2,9-a suposatzen duena eta 65 urte baino gehiagoko pazienteen %12,4-a. Antikoagulatzaileak erabilera konplexua eta tarte terapeutiko estua duten medikamentuak dira. Horregatik, eragin desiragaitzekin erlazionaturik daude eta arrisku altuko medikamentutzat hartzen dira (4).

AAKekin tratamendua hasi baino lehen, pazientearen ebaluaketa orokorra egitea garrantzitsua izango da: arrisku tronboenbolikoa eta hemorragikoa aztertzea, hemostasiaren ebaluaketa, giltzurrun eta gibel funtzioak behatzea, terapiaren

betetzearen gradua, beste arlo batzuen artean. Terapiaren hasiera, medikuaren eta pazientearen arteko arrisku-onuren inguruko eztabaida informatu baten ondorioz egin behar da (4).

1.2.1. K bitaminaren antagonistak

K bitaminaren antagonistak (KBA) FAdun pazienteetan IZBaren prebentziorako tradizionalki erabili da. Terapia antiplaketarioarekin eta plazeboarekin alderatuz, IZBren arriskua nabarmenki murrizten dutela ikusi da (2). Gainera, epe luzeko erabileran esperientzia handia da, beraien kostua baxua da eta hauen erabilgarrtasuna handia da, aprobatutako indikazio guztietan finantziatuta daude EAEn (4).

Hala ere, azaltzen dituzten desabantailek tratamenduarekiko atxikipena murrizten dute eta paziente askok ez dute tratamendua jarraitzen. Alde batetik, monitorizazioa behar dute eta dosi indibidualak behar dira, aldatuz joan daitezkeenak normalizaturiko nazioarteko indize objektiboaren (INR) arabera. Elkarrekintza ugari ditu, beraz farmako berri bat ematen zaienean kontuz eta dosiak egokitu behar dira askotan (2,5). Beraien efektua itzultzeko K bitamina erabiltzen da eta larrialdi edo hemorragia handi baten aurrean izoztutako plasma edo konplexu protonbinikoaren kontzentratua erabili daiteke baina KBA-ek ez dute antidoto zuzenik.

1.2.2. Aho bidezko antikoagulatzaile zuzenak

Aho bidezko antikoagulatzaile klasikoek gain, azken urteetan FAEB duten pazienteentzat aho bidezko antikoagulatzaile zuzenen (AAKZ) eraginkortasuna eta segurtasunari buruzko ikerketak egin dira eta segurtasun terapeutikoari dagokionez warfarinaren eragin prebentiboarekiko aurrerapen bat aurkezten dute (3,6). AAKZEN belaunaldi berri honek dabigratran, tronbinaren inhibitzaile zuzena (II faktorea) eta ribaroxaban, apixaban eta edoxaban, Xa faktorearen inhibitzaileak biltzen ditu.

Entsegu nagusien bidez, FAEBdun pazienteetan IZBren prebentziorako AAKZEN erabilera warfarinarekin konparaketa aktiboa egin da. Emaitzen arabera, IZB eta enbolia sistemikoaren prebentziorako behe mailakoak ez direla edo hobeak direla frogatu da (1, 3, 7). AAKZek bestelako abantailak aurkezten dituzte; tarte terapeutiko handia dute, aldakortasun gutxi daukate, dosi finko bat administratu daiteke, efektu antikoagulatzailea berehalakoa da eta ez dituzte elkarrekintza esanguratsurik

elikagaiekin. Ez dutenez INR-aren jarraipenik behar, AAKZ erabilera gailentzen da INR-a kontrolatzeko arazoak dituzten pazienteetan (4,8).

Hala ere, aurkezten dituzten desabantailak kontuan izan behar dira. Antikoagulazio eragina itzultzeko agente espezifiko eraginkorren eskasia, BKAn konparatuz duten kostu altua eta giltzurrun bidezko irazketa (8). Aurrerago aztertuko den moduan, farmako hauen giltzurrun bidezko irazketa paziente talde espezifiko batzuetan eragin desiragaitzak izango ditu.

Antikoagulatzaile zuzenenen arteko konparaketari buruzko datu eskasak erregistro klinikoen eta entsegu klinikoen metanalisisetatik ateratzen ari dira baina, datu gehiago espero dira (3).

1.2.2.1. Tronbinaren inhibitzaile zuzenak

Tronbinaren inhibitzaile zuzenen artean tronbinaren leku aktiboarekin erreakzionatzen duten pisu molekular baxuko inhibitzaileak daude: dabigatran eta argatroban. RE-LY entseguaren arabera, dabigatranaren dosi murriztua (110 mg egunean bitan) warfarina baino eraginkorragoa da IZBren profilaxirako hemorragiaren arrisku txikiagoarekin.

Dabigatranaren ohiko dosia (150mg egunean bitan) aldiz, warfarina baino eraginkorragoa da IZBren profilaxirako baina hemorragia digestiboentzako arrisku handiagorekin eta ezberdintasun ez esanguratsuekin hemorragia nagusiarako. Bi dosiek garun barneko hemorragia izateko arriskua warfarinak baino gehiago murrizten dute (1,8) **(3.Taula)**.

1.2.2.2. Xa faktorearen inhibitzaile zuzenak

Xa faktorearen inhibitzaile zuzenei dagokionez, Xa faktorearen leku aktiboari zuzenduta dauden eta pisu molekular baxua duten hainbat aho bidezko inhibitzaileak diseinatu dira eta garapen klinikoaren etapa ezberdinetan aurkitzen dira: ribaroxaban, apixaban, betrixaban, edoxaban (1).

ROCKET AF entseguaren arabera, ribaroxabanak (20mg egun) warfarinarekin alderatuz, IZBrako profilaxi moduan, eraginkortasun eta segurtasun berdina frogatzen du. Ez zuen ezberdintasun esanguratsurik frogatu hemorragia nagusiarako baina bai garun barneko hemorragia eta hemorragia hilkorra izateko arriskuaren murrizketan

(1,8). ARISTOTLE entseguaren arabera, apixaban (5mg egunean bitan) warfarinarekin alderatuz IZB, enbolia sistemikoa eta hemorragia nagusia izateko arriskua murrizten du (9).

Azkenik, ENGAGE AF-TIMI 48 entseguaren arabera, edoxabanak (60mg egun) warfarinarekin alderatuz IZB izateko arrisku berdina frogatzen du. Baina edoxabana (30/60mg egun) warfarinarekin alderatuz, hemorragia nagusia, garun barneko hemorragia eta bestelako hemorragiak izateko arriskua modu esanguratsuan murrizten ditu (1).

3. Taula. AAKZ-en bakoitzaren zorizko entsegu klinikoen emaitzak haien eraginkortasuna eta segurtasuna warfarinarekin konparatuz.

	RE-LY		ROCKET AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI
	Dabigatran 110mg/12o	Dabigatran 150mg/12o	Ribaroxaban 20mg/24o	Apixaban 5mg/12o	Edoxaban 60mg/24o
IZBren profilaxia	Eraginkorragoa	Eraginkorragoa	Eraginkortasun eta segurtasun berdina	Eraginkorragoa	Berdina
Hemorragia nagusia arriskua	Arrisku txikiagoa	Ezberdintasun ez esanguratsua eta hemorragia digestiboan arrisku handiagoa	Ezberdintasun ez esanguratsua	Arrisku txikiagoa	Arrisku txikiagoa
Garun barneko hemorragia	Arrisku txikiagoa	Arrisku txikiagoa	Arrisku txikiagoa	Arrisku txikiagoa	Arrisku txikiagoa

Lau antikoagulatzaile berriek warfarinarekin alderatuz, %10eko heriotzaren arrisku erlatiboaren murrizketa batekin eta %50eko garun barneko hemorragia izateko arriskuaren murrizketarekin erlazionatzen dira (1). Hala ere, hemorragia nagusiaren eta hemorragia digestiboaren datuak ez dira esanguratsuak eta konparaketa ez zuzenen bidez antikoagulatzaile berrien artean onena zein den zehaztea zaila da (1,8).

1.2.3. Gida klinikoak gomendioak

Gaur egun Europako gida klinikoek aho bidezko antikoagulatzaile mota ezberdinak indikazio hauetan erabiltzea gomendatzen dituzte (10, 11):

- FA balbularrean (estenosi mitral moderatua edo larria, edo protesi balbular mekanikoa edozein kokapenean) warfarina erabili behar da (1). Antikoagulatzaile berriek ez dute eraginkortasun ezta segurtasun berdinek edo hoberik frogatu FA balbularra duten pazienteen tronboprofilaxian. Horregatik, testuinguru horretan ez dira erabiltzen (3).
- FA ez balbularrean aldiz, dabigatran, apixaban, ribaroxaban, edo edoxaban lehenengo aukera moduan erabili daitezke kontraindikaziorik egon ezean edo K bitaminaren inhibitzaileekin tratamenduan dagoen pazienteentzat alternatiba moduan INRaren doiketarekin arazoak edukitzekotan. FDAk ez du betrixaban aprobatu FAEBdun pazienteentzat (3).

Populazio orokorrean AAKZek IZBaren prebentzioan aurrerapausu handia suposatu dute eta azken urteetan, medikamentu hauen erabilpena zalbaki hedatu da (3). Hala ere, nahiz eta AKKZ preskripzioa handitu eta onura klinikoaren ebidentzia egon, oraindik haien erabilpena ez dago hain zabaldua komorbilitate espezifikoak dituzten paziente nagusietan (5).

AAKZek nagusiki giltzurrun bidezko eliminazioa dutenez, GGK-an irazketa glomerularraren tasa murrizten denean farmakoen eliminazioa murrizten da hauen erdibizitza luzatuz. Horren ondorioz, paziente hauek farmakoekiko esposizio handiago bat izango dute, maila terapeutikoen gainetik mantenduz (12). Gainera, giltzurrun gutxiegitasuna arina denean egoera protonbotiko bat agertzen den bitartean GGK-aren azkenengo faseetan, espezifikoa den tendentzia hemorragikoa agertzen da (13).

Horregatik, GGKa duten pazienteengan FAEB hain prebalentea izanik garrantzitsua da paziente hauetan AAKZ maneia zehaztea beraien segurtasuna eta eraginkortasuna GGK-an ezezaguna baita (14).

1.3. GILTZURRUN GUTXIEGITASUNA FAn

FAk eta GGKak bi norabideetako erlazio estua mantentzen dute eta askotan, aldi berean agertzen dira (13). Giltzurrun gutxiegitasunak FAren agerpena eragiten du eta FA giltzurrun gutxiegitasunaren intzidentzia handiago batekin eta giltzurrun gutxiegitasun kronikoaren garapenarekin eta progresioarekin erlazonaturik dago, pronostiko okerrago batekin erlazonatzen dena (15).

Populazio orokorrarekin alderatuz, GGKdun pertsonetan FAREN prebalentzia 10-20 bider handiagoa da (8), gutxi gorabehera, GGK duten bost pazienteetatik batek FA sintomatikoa izango du (8, 13). FA duten pazienteen %50 giltzurrun gutxiegitasunaren graduren bat izan dezake (13) eta heren batek GGKa izango du (8). Holter bidez aztertutako hemodialisian dauden pazienteetan FAREN maiztasuna %27ra heltzen da (4. Taula) (8).

4. Taula. Fibrilazio aurikularren prebalentzia populazio bakoitzean (8).

Populazioa	FAREN prebalentzia
Populazio orokorra <60 urte	%1
Populazio orokorra <80 urte	%8
Dialisi peritonealean dauden pazienteak	%7
Hemodialisian dauden pazienteak	%13-%27

FAk eta GGKak arrisku faktore komunak dituzte, GGK duten pazienteetan FAREN agerpena faktore kardiobaskular komunen eta gaixotasun kardiobaskularren prebalentziarekin erlazionatuta dago.

Partekatzen dituzten arrisku faktore batzuk hurrengoak dira; adin aurreratua, gizonezko sexua, hipertentsioa, diabetes mellitus, obesitatea eta lo apnea obstruktiboa. Bi kondizioek, IZBaren, morbiditatearen eta mortalitatearen arrisku altuago batekin erlazionatzen dira eta bi kondizioak dituzten pazienteetan arriskua altuagoa da, bi kondizioetako bat dituzten pazienteekin alderatuz (13).

Antikoagulazio terapiaren hasieran FA eta GGK duten pazienteek tronboenbolismo eta hemorragia arrisku handiagoa dute, terapian zehar giltzurrun funtzioa mantentzen duten pazienteekin alderatuz (6). Honen arrazoia, giltzurrun funtzioa murrizten doan heinean, tronboenbolismo eta hemorragia arriskuen areagotzea da (15).

1.3.1. Egoera protronbotikoa FAn eta GGKan

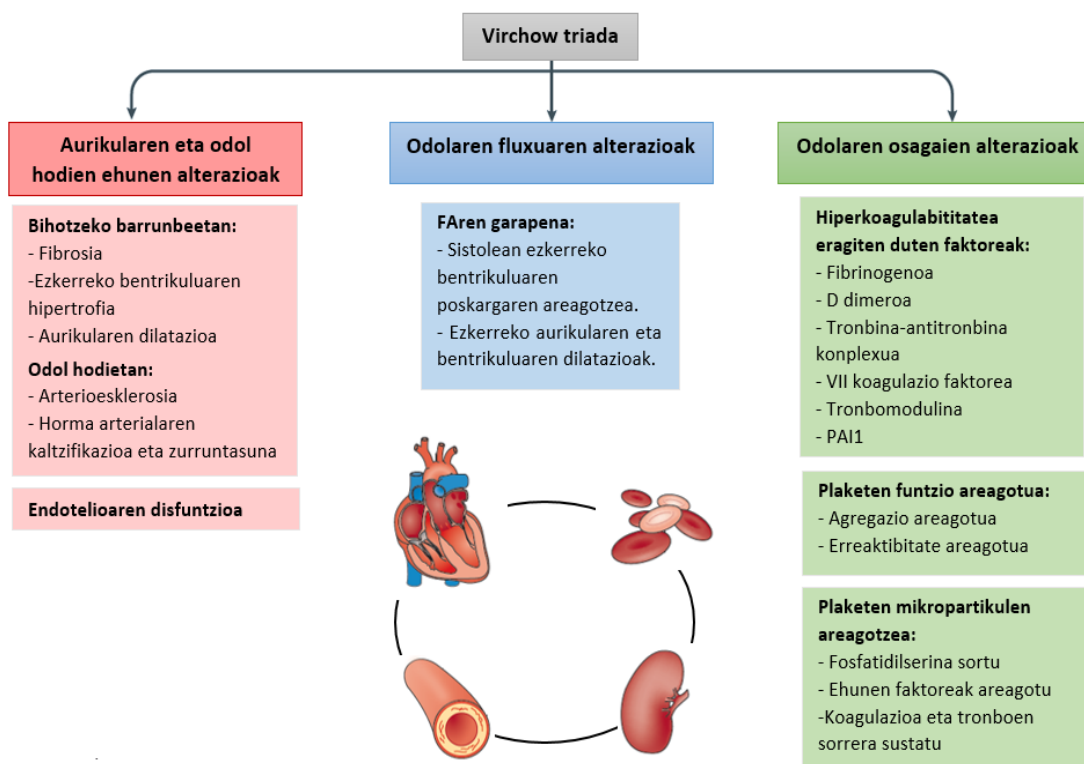
GGKan eta FAn agertzen den egoera protronbotikoa Virchow triadaren osagaien alterazioengatik ematen da (13, 16) (2. Irudia).

1.3.1.1. Aurikularen eta odol hodien ehunen alterazioak

FAk eta GGak bihotzaren barrunbeen eta odol hodien egituraren eta funtzioaren eragiten dute. Bihotzeko barrunbeetan fibrosia, ezkerreko bentrikularen hipertrofia eta

aurikularen dilatazioa eragin dezakete. Odol hodietan aldiz, atherosklerosia, horma arterialaren kaltzifikazioa eta zurruntasuna eragin dezakete.

GGKak eragindako fibrosi miokardiko hedatuak, kaltzifikazioak eta odol hodien fibrosiak garunaren, giltzurrunen eta bihotzaren odol hodi ahuletan presio altuko kargak jartzen ditu min mikrobaskularra areagotuz.



2. Irudia. Virchow triadaren osagaien alterazioengatik FAn eta GGKan ematen den egoera protronbotikoa.

Virchow triada osatzen dituzten osagaiak endotelioaren disfuntzioa, odol fluxuaren alterazioak eta hiperkoagulabilitate egoera dira. GGKak eta FAK aurikulan eta odol hodietan ehunen alterazioak eragingo dituzte odol hodietako endotelioaren disfuntzioa eraginez. Aldi berean, FAK eragindako bihotzaren birmoldaketa odol fluxuan estasia erraztuko du. Bestetik, odolean ematen diren osagaien alterazioek hiperkoagulabilitatea eragingo dute eta plaketen disfuntzioa. Uremia duten pazienteetan disfuntzio endotelialaren adierazle modura hainbat faktoren maila plasmaticoak handiagotzen dira eta plaketetan ematen diren mikropartikulen areagotzeak egoera protronbikoan ere laguntzen dute. (13, 16, 17).

1.3.1.2. Odolaren fluxuaren alterazioak

FAren garapenaren ondorioz, sistolean ezkerreko bentrikularen poskargaren areagotzea ematen da. Gainera ezkerreko aurikularen eta bentrikularen dilatazioak odol fluxuaren alterazioak eragiten dituzte.

1.3.1.3. Odolaren osagaien alterazioak

Odolaren osagaien alterazioen ondorioz, hiperkoagulabilitate eta plaketen funtzio areagotua agertzen da. GGKan ematen den homozisteina mailen areagotzeak giltzurrun gutxiegitasunaren eta zelula endotelialen minaren bitartekari moduan jardun dezake, endotelioaren disfuntzioa eraginez. Horren ondorioz, homozisteinak C proteina aktibatuaren sistema inhibitu dezake eta horrek tronbinaren aktibazioa, fibrinaren formazioa eta plasminogeno tislarraren aktibatzailearen (tPA) askapen endotelial murriztua eragin dezake. Horren ondorioz, tronbosi arriskua handiagotzen da (13).

Laburbilduz, FAn GGKaren presentzia tronboenbolismoaren arriskuaren areagotzearekin erlazionaturik dago, koagulazio areagotuarengatik, plaketen anomaliengatik, dialisi bitartean ematen diren alterazio hidroeletrolitikoengatik eta errenina angiotentsina aldosterona sistemaren hiperaktibitatearengatik (8). Horretaz aparte, GGKan agertzen diren komorbiditateak ere (adb, hipertentsioa, DM, etab) egoeran laguntzen dute (16, 17).

1.3.2. Hemorragia arriskua FAn eta GGKan

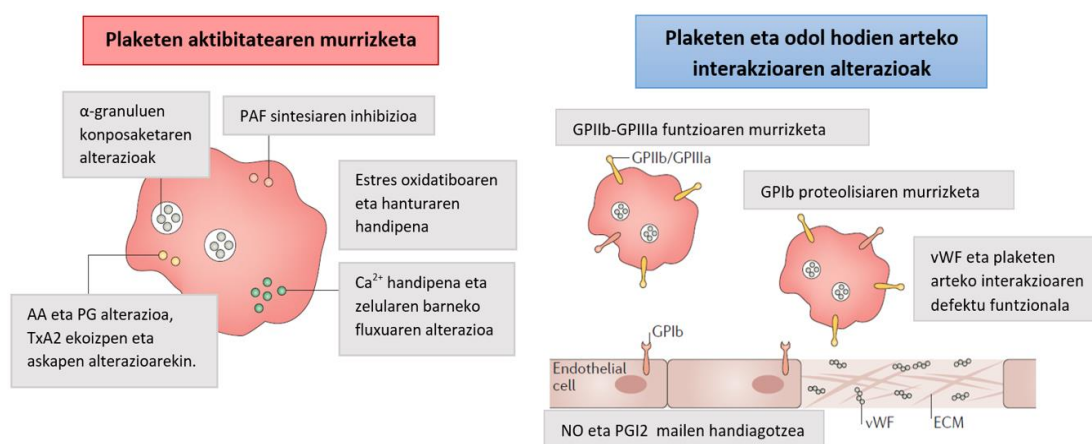
Bestetik, FAn GGKa hemorragien arrisku handiago batekin ere erlazionatzen da, IZB, garun barneko hemorragia, garuneko mikro hemorragiak eta hemorragia gastrointestinalak barne (13).

Rotterdam-eko kohorte prospektiboaren ikerketan, irazketa glomerularraren tasaren (IGT) murrizketaren eta IZB hemorragikoaren arriskuaren arteko alderantzizko erlazio mailakatua eta independentea informatu zen (13). Okinawako ikerketa batean, garun barneko hemorragiaren arriskua dialisian zeuden GGTDun pazienteetan hamar bider handiagoa zen GGKrik gabeko pazienteekin alderatuz. Odol hodietako alterazioekin erlazionatuta dagoen giltzurrunaren funtzioaren okerragotzea garuneko mikrohemorragien areagotzea eragiten du, atzeko garun barneko hemorragiaren arriskuarekin (13).

Bestetik, GGK duten pazienteetan, bereziki dialisian dauden GGTDun pazienteetan, hemorragia gastrointestinala GGK ez duten pazienteekin alderatuz, maiztasun

handiagorekin gertaten da eta larriagoa da. Hemorragia gastrointestinal nagusia GGTA duten pazienteetan %3-7ko heriotzen kausa da (16).

GGKaren hasierako faseetako hiperaktibitate plaketarioarekin alderatuz, fase aurreratuetan plaketaren funtzioaren alterazioak eta plaketaren eta odol hodien arteko interakzioen alterazioak agertzen dira hemorragiaren arriskua areagotuz (15, 16, 17) (3. Irudia). Gainera egoera hemorragikoa areagotu daiteke beste faktore ez-zuzenengatik, adibidez, anemia edo medikamentuen edo teknika inbasiboen bidezko tratamenduengatik (2, 16).



3. Irudia. FAn eta GGKan hemorragia joera eragiten duten mekanismo fisiopatologikoak plaketaren funtzioan. GGKaren fase aurreratuetan plaketaren aktibitatea murrizten duten hainbat alterazio ematen dira, adibidez α granuluen konposaketaren alterazioa (plaketaren 4. Faktorea, β 1 hazkuntza faktorea, plaketetatik eratorritako hazkuntza faktorea, fibronektina, β -troneboglobulina, vWF, fibrinogenoa, serotonina eta V eta XIII koagulazio faktoreak), irudian agertzen diren alterazioekin batera. Horren ondorioz, plaketaren funtzioa asaldatzen da eta bere agregazio eta adhesio gaitasunak murriztuta geratzen dira. Bestetik, plaketaren eta odol hodien arteko interakzioan aritzen diren hainbat produktu kaltetzen dira haien arteko interakzioa murriztuz. AA; Azido arakidonikoa, PG; prostaglandina; TxA2, tronboxano A2; PAF, Plaketaren faktore aktibatzailea; GPIb, Ib Glukoproteina plaketarioaren hartzailea; vWF; von Willebrand faktorea.

1.4. ERRONKA

Medikuek maiz izaten duten dilema klinikoa konplikazio tronbotikoak tratatzea eta prebenitzea eta arrisku handiko talde honetan hemorragia/konplikazio iatrogeno nagusiak prebenitzea da (2). GGTea dauden pazienteak arrisku-onura erlazioa zehazteko eta tratamendu egokia estandarizatzeko azpimultzo zaila dira.

GGTaren fisiopatologia konplexuak eragiten duen hemorragia arriskuak eta egoera protonbotikoak populazio orokorrean erabiltzen diren antikoagulatzaileak erabiltzea zailtzen dituzte (17). Hori dela eta, indikazio zehatz bakoitzeko agente antikoagulatzaile espezifikoa erabili aurretik ebidentzian oinarritutako abantaila-arriskuen ebaluazioa egin behar da, indikazio zehatzetan agente antikoagulatzaile bakoitzari buruzko segurtasun eta eraginkortasun datuak literaturan ebaluatuz (2).

Hamarkadetan zehar, GGKa eta dialisian dauden pazienteetan FAEBean tronboenbolismoaren prebentzioaren oinarria warfarinaren erabilera izan da. Hala ere, warfarinaren erabilera dialisian dauden pazienteetan hemorragiaren tasa altuagoekin elkartzen da populazio orokorrarekin alderatuz eta behaketazko ikerketa batzuek dialisian dauden FAEBdun pazienteetan IZBaren prebentziorako beraien eraginkortasun orokorra zalantzan jarri dute. Horregatik, FAEB eta GGT duten pazienteetan tronboenbolismoaren profilaxian antikoagulazioaren maneiua optimoari buruzko ziurgabetasuna mantentzen da (14, 15).

GGKa duten pazienteetan warfarinaren alternatiba moduan AAKZ-ak gero eta gehiago preskribatzen ari dira (18). Hala ere, FAerengatiko tronboenbolismoaren prebentziorako pautatzen diren AAKZen III fasean entsegu aleatorizatuetatik GGK larridun pazienteak kanpo utzi ziren. Hori dela eta, tratamendu optimoen estrategiak informatzeko datuak murrizak dira eta paziente hauetan AAKZ erabilpena erronka bat da (13). Horregatik, dialisian dauden GGT duten eta antikoagulazioa behar duten pazienteetan warfarina gomendatzen jarraitzen da (14).

Praktika klinikoan AAKZek GGKa duten pazienteetan duten maneiuren garrantzia aztertuta, lan honen helburua paziente hauetan tronboenbolismoaren prebentziorako AAKZen maneiua zehaztea izango da. Horretaz aparte, GGKaren fase aurreratuetan, GGTeen, beraien arrisku-onura erlazioa aztertuko da eta kasu hauetan maneiuari buruzko informazioa aztertuko da.

2. HELBURUAK

2.1. HELBURU NAGUSIA

Fibrilazio aurikular ez-balbularrean tronboenbolismoaren prebentziorako aho bidezko antikoagulatzaile zuzenen maneiua giltzurrun gutxiegitasun kronikoan zehaztea.

2.2. BIGARREN MAILAKO HELBURUAK

- Fibrilazio aurikular ez-balbularra eta giltzurrun gutxiegitasun kronikoa duten pazienteetan tronboenbolismoaren prebentziorako aho bidezko antikoagulatzaile zuzenen arteko konparaketa egitea.
- Giltzurrun gutxiegitasunaren estadio terminaletan antikoagulatzaile zuzenen maneia zehaztea.
- Giltzurrun gutxiegitasun kronikoan fibrilazio aurikular ez-balbularrean tronboenbolismoaren prebentziorako antikoagulatzaile zuzenen dosifikazioa eta monitorizazioa aztertzea.
- Giltzurrun gutxiegitasun kronikoan fibrilazio aurikular ez-balbularrean tronboenbolismoaren prebentziorako antikoagulazio terapiaren erabakia nola hartu zehaztea.

3. MATERIAL ETA METODOAK

Lanaren helburua jorrazteko ikerlanen, berrikuspen sistematikoen eta sozietate zientifikoen dokumentuen berrikuspen bibliografikoa burutu da.

Berrikuspen bibliografikoa egiteko Euskal Herriko Unibertsitateko (EHU) liburutegiak eskura dituen baliabide bibliografikoak erabili dira. Horretarako medikuntzaren arloan eskuragai dauden hurrengo datu baseak erabili dira: PubMed, Ovid eta EHUko liburutegiaren datu baseak. Datu base horietaz aparte, ebidentzian oinarritutako medikuntzan jarduten duen Uptodate web orrialdean egin da bilaketa.

Berrikuspen bibliografikoa bi alditan banatu egin da. Lehenengo aldi batean, aipaturiko datu baseak erabilia bilaketa bibliografiko orokor bat egin da ikergaiaren gaur egungo egoera definitzeko, marku teorikoa jorrazteko eta praktika klinikoan osasun-arazoaren garrantzia aztertzeko.

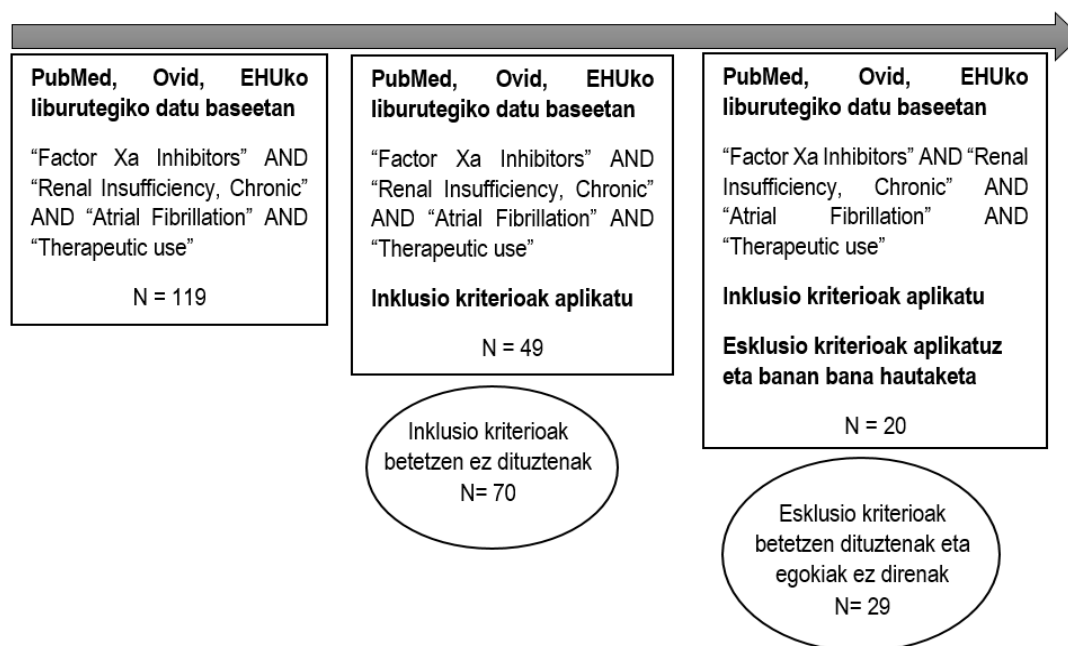
Bigarren aldi batean, lanaren helburua zehaztu da; zein den ikertzen ari den osasun-arazoa, fenomeno eta populazioa. Lanaren helburua zehaztu ondoren, bilaketa bibliografiko bideratua egiteko MeSH eta DeCS tesauruetan ikerketan aztergai izango diren deskriptoreen bilaketa egin da; *“Factor Xa Inhibitors”*, *“Renal Insufficiency, Chronic”*, *“Atrial Fibrillation”* eta *“Therapeutic use”* deskriptoreak erabiliz. Deskriptoreak konbinatu ahal izateko “AND” operadore boolearra erabili da

aipaturiko datu baseetan. Bilaketaren emaitzak zehatzagoak izateko hurrengo inklusio eta eskusio kriterioak zehaztu dira (**5. Taula**).

5. Taula. Artikuluen hautaketarako kriterioak

Inklusio kriterioak	Eskusio kriterioak
Data: 5 urte	FA balbularrarentzako indikazioak: estenosi mitral moderatu-larria edo bihotzeko balbula mekanikoa duten FAdun pazienteak.
Hizkuntza: ingelesa edo gaztelania	
Espeziea: gizakia	
Testu osoa	

Hasierako bilaketa bibliografikotik inklusio kriterioak batzen dituzten artikuluen aukeraketa egiteko artikuluen laburpenak aztertu egin dira edota artikulu osoa aztertu egin da azkenengo hautaketa egiteko. Azkenengo hautaketa honetatik hurrengo bibliografía sailkatu da: Zortzi sintesi sistematiko, bi sintesi sistematiko metanalisiarekin, bi zorizko entsegu kliniko, kohorte prospektibo bat, kohorte erretrospektibo bat, gutun zientifiko bat eta bost kasu eta kontrolen analisiak (**4. Irudia**).



4. Irudia. Bilaketa bibliografikoan jarraituriko pausuen eskema

Baliabide bibliografiko hauetaz aparte, FAdun pazienteetan AAKZen erabilerari buruzko 2018ko Bihotz Maiztasunaren Europako Elkartearen Gida Praktikoa eta 2019ko American Heart Association/American College of Cardiology / Heart Rhythm

Society FA duten pazienteen maneiuren 2014ko gidaren gaurkotzea erabili dira. Azkenik, UptoDate sumarioan GGKdun pazienteetan AAKZen erabilerari buruzko informazio eguneratua erabili eragin da.

4. EMAITZAK

4.1. GGKan AAKZen ERAGINKORTASUNA ETA SEGURTASUNA

GGKa duten pazienteetan AAKZak eta KBak ebaluatzen dituzten 45 zorizko entsegu kliniko biltzen dituen metanalisi eta berrikuspen sistematiko baten arabera, FAEB eta aldi goiztiarreko GGKa duten pazienteetan, AAKZak KBA baino hobeak dira: enbolia sistemikoan edo IZBaren prebentzioan, arrisku erlatiboaren %21eko murrizketarekin eta IZB hemorragikoaren prebentzioan %52eko murrizketarekin (19) (**6. Taula**).

Hala ere, AAKZek GGKdun eta FAEBdun pazienteetan ez zuten IZB ez hemorragikoaren arriskua murriztu eta hemorragia nagusiaren arriskua murriztu arren, ez zen estatistikoki esanguratsua izan. AAKZekin enbolia sistemikoaren edo IZBaren murrizketaren onura IZB hemorragikoaren murrizketa batengatik eman daiteke (19).

8. Taula. FAEB eta aldi goiztiarreko GGKa duten pazienteetan, AAKZaren konparaketa KBAekin.

	Arrisku erlatiboaren murrizketa	Arrisku ratioa eta konfiantza tartea	Ebidentzia maila
IZB	%21eko murrizketa	RR 0,79 KT %95, 0,66tik 0,93ra	Ziurtasun altuko ebidentzia
IZB hemorragikoa	%52eko murrizketa	RR 0,48 KT %95, 0,30tik 0,76ra	Ziurtasun moderatuko ebidentzia
IZB ez hemorragikoa	Ez zuten instripu zerebrobaskular ez hemorragikoaren arriskua murriztu		
Hemorragia nagusiaren arriskua	Ez zen estatistikoki esanguratsua izan	RR 0,75 KT %95, 0,56tik 1,01ra	Ziurtasun baxuko ebidentzia

Hemodialisian zeuden pazienteetan apixabanarekin eta warfarinarekin hemorragia nagusiaren tasak (19.7 eta 22.9, 100 urte-pertsona, hurrenez hurren) giltzurrun funtzio kontserbatua edo pixka bat murriztuta zuten pazienteekin konparatuz (2.13 eta 3.09, 100 urte-pertsona, hurrenez hurren) nabarmenki handiagoak dira (19).

Hala ere, GGK aurreratua zuten pazienteetat (Kreatininaren argitzea (KrA) <25 ml/min), dialisian zeudenak barne, FAEBean gertaera tronboenbolikoen prebentzioari dagokionez ez zegoen AAKZ-en edo KBA-ei buruzko ebidentzia nahikorik (19).

GGKa eta FAEB duten pazienteetan aho bidezko antikoagulazioaren arriskuei eta onurei buruzko berrikuspen bibliografiko batean, 3, 4, 5 eta 5 (D) estadioetako GGKa duten pazienteetan antikoagulaziorako pautak gomendatzen dituzte. 3 estadioko GGKdun pazienteetan, kardiologia eta nefrologia gidetan oinarrituz, praktika klinikoan FAEB duten populazio orokorrean CHA2DS2-VASc scorearen arabera erabiltzen diren aho bidezko antikoagulazio pauta berdinak erabiltzea gomendatzen dituzte (20). Zorizko entsegu kliniko handien arabera, IGT>30ml/min denean AAKZ-ak warfarinarekin konparatuz tronboenbolismoaren prebentziorako eraginkortasun eta segurtasun berdina edo hobea dutela frogatzen dute (20).

4, 5 eta 5 (D) estadioetako GGKa duten pazienteetan, oreka kliniko bat mantentzen dela onartzen dute: ez dakite estadio hauetako pazienteetan aho bidezko antikoagulazioaren onurek arriskuak gainditzen dituzten. Ikerketa farmakozinetikoen arabera, GGK aurreratuan AAKZen erabilera onura/arrisku erlazio onuragarria dela aditzera ematen dute. Hala ere, GGTA duten pazienteetan AAKZen erabilera segurua bermatzeko oraindik ebidentzia nahikorik ez dagoela ondorioztatzen dute (20).

4.2. GGKan AAKZ-en ARTEKO KONPARAKETA

Nahiz eta GGKaren hasierako estadioetan AAKZen arrisku/onura profila KBAekin alderatuz hobea dela frogatu, AAKZen artean propietate farmakozinetiko eta farmakodinamiko desberdinak dituztenez, paziente talde honetan eraginkortasunarekin eta segurtasunarekin erlazonaturiko ezberdintasunak egongo dira (9.Taula).

9. Taula. AAKZ-en ezaugarri farmakozinetikoak.

	Dabigatran	Ribaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Bioerabilgarritasuna	%3-7	%66-100	%50	%62
Tmax (orduetan)	2	2-4	3-4	1-2
Erdibizitza (ordu)	12-14	2-4	3-4	1-2
Giltzurrun irazketa	%80	%66	%25	%50
Dializagarria	Bai	Ez	Ez	Ez eraginkorra

4.2.1. Tronbinaren inhibitzaile zuzena: Dabigatrana

Dabigatranaren erdibizitza 9 ordukoa da baina medikamentuaren %80-85 nagusiki giltzurrunetatik iraitzen denez KrA <30 ml/min duten pazienteetan bere erdibizitza 25-30 ordutara ailegatzen da. Gainera dializatu daiteke eta medikamentuaren %50-60a lau orduko dialisi sesio baten ondoren eliminatzen da (21, 22).

2018ko Bihotz Maiztasunaren Europako Elkartearen Gida Praktikoaren arabera, dabigatranaren (110 mg) onura hemorragikoa warfarinarekin alderatuz, KrA <50 ml/min denean galtzen da eta KBAekin konparatuz IZBaren murrizketa antzekoa da. Gainera ribaroxabanaren, apixabanaren eta edoxabanaren zorizko entsegu klinikoetan giltzurrun funtzioaren arabera haien dosia doitu zen bitartean, RE-LY entseguaren pazienteetan ez zen dabigatranaren dosia doitu giltzurrun gutxiegitasunaren arabera (11).

Hemodialisian zeuden 29,977 pazienteetan dabigatranaren eta ribaroxabanaren erabilerari buruzko ikerketa baten arabera, dabigatranak warfarinarekin alderatuz, hemorragia nagusiaren arriskua %48 batean areagotu zuen eta hemorragia hilgarriaren arriskua %88 batean areagotu zuen (22) (**10.Taula**).

10. Taula. Hemodialisian zeuden pazienteetan dabigatranaren eta ribaroxabanaren konparaketa warfarinarekin hemorragiaren arriskuaren areagotzean.

	Hemorragia nagusia	Hemorragia hilgarria
Dabigatrana	Arriskua %48 batean areagotu zuen (RR=1.48; KT %95 1.21tik 1.81ra, p=0.0001)	Arriskua %88 batean areagotu zuen (RR = 1.78; KT %95 1.18tik 2.68ra, p=0.006)
Ribaroxabana	Arriskua %38 batean areagotu zuen (RR = 1.38; KT %95 1.03tik 1.83ra, p=0.04)	Arriskua %58 batean areagotu zuen (RR = 1.71; KT%95 0.94tik 3.12ra, p=0.07)

Dabigatranaren produkturaren ezaugarrien laburpenak KrA <50 mL/min duten eta hemorragiaren arriskua altua duten pazienteetan dabigatranaren 110mg egunean bitan erabiltzea gomendatzen du. Hala ere bere giltzurrun iraitzeta hain esanguratsua izanda, populazio honetan dabigatranarekin alderatuz, X faktorearen inhibitzaileen erabilera gomendatzen da (11).

4.2.2. Xa faktorearen inhibitzaile zuzenak

4.2.2.1. Ribaroxabana

Ribaroxabanaren kasuan farmakoaren %33a giltzurrunean tubulu proximalaren jariaketaren bidez iraitzen da. Bere erdibizitza 8 ordukoa da baina GGT duten pertsonetan 9,5 ordukoa izatera igarotzen da. Dabigatranarekin alderatuz, ribaroxabana ezin da dializatu, proteina plasmaticoekin elkartuta mantentzen delako (%92-95) (21, 22).

Hemodialisian zeuden pazienteetan ribaroxabanak warfarinarekin alderatuz, hemorragia nagusiaren arriskua %38 batean areagotu zuen eta hemorragia hilgarriaren arriskua %58 batean (**10. Taula**). Gaur egun, KrA 15-50ml/min duten pazienteentzat ribaroxabanaren 15mg-ko dosi murriztua bigarren lerroko tratamendu modura erabili daiteke. Hala ere, hemodialisian edo GGT duten pazienteetan ribaroxabana kontraindikaturik dago (22).

4.2.2.2. Edoxabana

Edoxabanari dagokionez, bere erdibizitza 5,8-10,7 ordukoa da eta medikamentuaren %50 giltzurrunetik iraitzen da (8). Giden arabera, edoxabana (30 mg edo 60 mg egunean batean) dialisian edo dialisiarik gabeko GGTA duten pazienteetan ez da gomendatzen (3).

4.2.2.3. Apixabana

Apixabanaren kasuan farmakoaren %27a giltzurrunen bidez iraitzen da. Bere erdibizitza 9-14 ordukoa da eta giltzurrunetik iraitzen den proportzioa txikiagoa denez GGT duten pertsonetan beste AAKZekin alderatuz, ez da bere erdibizitza hainbeste aldatzen. Apixabana ribaroxabana bezala ezin da dializatu (8)

GGKa eta FAEB duten pazienteetan AAKZEN erabilera aztertzen duen berrikuspen baten arabera, GGtak eta hemodialisiak apixabanaren argitzean eta maila plasmaticoetan eragin mugatua dute eta giltzurrunaren funtzioa ez da apixabanaren dosiaren doiketa egiteko behar besteko arrazoia (23).

Siontis KC et al. egindako kohorte erretrospektibo batek dialisiaren menpeko GGT eta FAEB duten pazienteetan AAKZEN erabilera aztertzea helburu zuen eta apixabanaren

erabilerari buruzko datu onuragarriak aurkeztu ditu. Parekatutako kohortean apixaban eta warfarinaren artean ez ziren desberdintasunik egon IZBaren edo enbolia sistemikoaren arriskuaren prebentzioan. Hala ere, apixabanaren erabilerak warfarinaren erabilerarekin konparatuz, hemorragia nagusia pairatzeko %30eko arrisku gutxiago izan zuen nahiz eta bi taldeetan hemorragiaren tasa absolutuak altuak izan (14) (**11. Taula**).

11. Taula. Warfarinarekin alderatuz, apixabanaren eraginkortasunari eta segurtasunari buruzko aditu ezberdinen emaitzen laburpena.

	Apixabana warfarinarekin alderatuz	Arrisku erlatiboak eta arrisku koizienteak
	Parekatutako kohortean	
	IZBaren prebentzioan ez ziren desberdintasunik egon	AK 0,88; KT %95 0.69-1.12, p=0,29
	Hemorragia nagusia pairatzeko %30eko arrisku gutxiago	
Siontis KC et al.	Sentsibilitatezko analisietan	
	Apixaban 5mg/12o: IZBa pairatzeko arrisku baxuagoa	AK 0.64, KT %95 0.42–0.97, p=0.04
	Heriotzaren arrisku baxuagoa	AK 0.63, KT %95 0.46–0.85, p=0,003
	Apixaban 2,5mg/12o: IZB arrisku berdina eta heriotzaren arrisku handiagoa	
ARISTOTLE	Hemorragia nagusiaren arrisku erlatiboaren murrizketa handiagoa	
Pelliccia F et al.	GGK arinean hemorragiaren arriskua murrizten da	RR 0,80; KT %95 0.66-0.96 I2 = 13%
	GGK moderatutik larrira hemorragiaren arriskua antzekoa	RR 1,01; KT %95 0.49-2.10 I2 = 72%

Sentsibilitatezko analisietan, apixaban 5mg egunean bitan warfarinarekin alderatuz, tronboenbolismoaren eta heriotzaren arrisku baxuagoekin erlazionatu zen. Apixabanaren bitarteko dosia (2,5mg/12o) aldiz, warfarinarekin alderatuz, ez zen tronboenbolismoaren arrisku baxuagoarekin erlazionatu, baizik eta mortalitate handiago batekin. Gainera apixabanaren bi dosien artean ez ziren inolako ezberdintasunik egon hemorragia nagusiaren arriskuaren murrizketan (14).

ARISTOTLE entseguaren bigarren analisi batek, IGT baxuagoa zuten pazienteetan (GGT kontuan izan barik) apixabanaren erabilera warfarinarekin alderatuz,

hemorragia nagusiaren arrisku erlatiboaren murrizketa handiagoa frogatu zuen, giltzurrun gutxiegitasuna zuten pazienteetan hemorragiaren tasak handiagoak izan arren. Apixabanaren konparaziozko segurtasuna giltzurrun gutxiegitasun aurreratua duten pazienteetan nabariagoa izan daiteke (9).

Pelliccia F et al. GGKa duten pazienteetan apixabanak eragindako hemorragia arriskuari buruz egindako metanalisi baten arabera, 40.145 paziente biltzen zituzten 6 entseguetan antikoagulatzaile tradizionalekin konparatuz, GGK arina zuten pazienteetan hemorragiaren arriskua apixabanarekin esanguratsuki murriztu zen. GGK moderatutik larrira zuten pazienteetan aldiz, hemorragiaren arriskua antzekoa zela aurkitu zen (23).

FAEB eta GGKa zuten pazienteetan warfarinarekin alderatuz AAKZen kostu-erabilgarritasuna erlazioa ebaluatzea helburu zuen analisi baten arabera, GGK arina eta moderatuan apixaban antikoagulazio estrategia errentagarri bakarra da (18).

GGKa duten pazienteetan warfarinak kostu altuagoak ditu eta kalitatearen araberazko bizitza urte gutxiago ematen ditu (18). Aldiz, IZB hemorragikoekin, enbolia sistemikoekin eta gertaera hemorragiko nagusiekin erlazonaturiko karga ekonomikoaren arintzean apixabanaren nagusitasunak kostu totala murrizten du, apixabanaren kostua altuagoa izan arren. Modu berdinean, gertaera hauekin erlazonaturiko mortalitatea eta morbiditatea murriztu egin zen, populazio honetan kalitatearen araberazko bizitza urte gehiago izatea lagunduz (18).

4.3. GGTea ANTikoAGULAZIO EGOKIA

Nahiz eta hasierako estadioetako GGKa eta FAEB duten pazienteetan arrisku tronboenbolikoa murrizteko AAKZen nagusitasuna KBAen gain frogatu den, ez dago GGTea AAKZen edo KBAen eraginkortasuna eta segurtasuna bermatzeko zorizko entseguetan oinarritzen den ebidentzia nahikorik eta behaketa bidezko datuak paziente hauetan gatazkatsuak dira (23).

4.3.1. KBAen eraginkortasun eta segurtasuna GGTea

AAKZen inguruan esperientziaren eta datu klinikoen gabezia dela-eta, GGTea duten (KrA 15m/min) edota dialisian dauden pazienteetan zorizko entsegu kliniko handien bidez AAKZen segurtasuna bermatzen den arte, aditu batzuk paziente hauetan

warfarinarekin jarraitzea eta AAKZ-en erabilera saihestea gomendatzen dute (20, 23). Gainera, GGKko pazienteak giltzurrun funtzioaren aurreikusi ezina den bapateko narriadura gertatzeko arrisku handiagoa dute, beraz, giltzurruneko metabolismoaren menpekoa den AAKZaren iragazketa murriztu daiteke. Testuinguru honetan, farmakoaren monitorizazioa ahalbidetzen duen farmako bat erabiltzea hobestu daiteke, warfarina (15).

Hemodialisian zeuden GGTa eta FAEB zuten pazienteetan egindako hiru datu base handien analisi erretrospektiboen arabera, warfarina, enbolia sistemikoaren eta IZBaren arriskuaren murrizketa esanguratsu batekin erlazionatzen zen bitartean (HR 0.44, KT %95: 0.26tik 0.74ra, P = 0.002) hemorragiaren arriskua esanguratsuki handitu egin zen. Nahiz eta hemorragien arriskua nabarmenki altua izan, GGTa eta FAEB duten pazienteetan IZB pairatzeko arriskua handiegia denez INRaren monitorizazio estu batekin warfarinaren administrazioa justifikatuta dagoela esaten dute (23).

Bertsio gaurkotu baten informarean arabera, GGK zuten pazienteetan KBarekin egindako terapia kausa guztiengatik mortalitatearen murrizketa esanguratsu batekin erlazionatzen zen (24). Hala ere, aditu batzuk KBAk onura kliniko neto positiboa dutela esan arren, beste aditu batzuek kaltegarriak izan daitezkeela ondorioztatzen dute (23).

2018ko Bihotz Maiztasunaren Europako Elkartearen Gida Praktikoaren arabera, behaketazko ikerketa askok, KBaren eraginkortasunari buruzko emaitza kontraesankorrak argitaratu dituzte GGK larria duten pazienteetan KBAen onura argirik gabe. Ikerketen gehiengoek paziente hauetan warfarinaren erabilerarekin IZBaren eta enboliaren intzidentziaren murrizketa esanguratsua onartu zuten baina hemorragia arriskuaren areagotze nabarmen bat ere (11).

Gainera, hemodialisian dauden eta warfarina hartzen duten pazienteetan K bitaminaren eskasia gertatu daiteke eta kaltzifilaxia agertu, larruazaleko arterien eta arteriolen kaltzifikazioaren ondorioz ematen den egoera mingarria eta batzuetan hilkorra. Nahiz eta kaltzifilaxiaren agerpena arraroa izan (3,5 kasu 1000 paziente-urte) bere mortalitatea urte batean %45-80 denez, gaixotasuna agertzekotan warfarinaren etetea gomendatzen dute (20).

4.3.2. AAKZen eraginkortasuna eta segurtasuna GGTea

Apixaban giltzurrun funtzioaren maila guztietan seguruena dirudi, segur aski bere giltzurrun ez menpeko irazketa nagusia dela-eta. Hala ere, FAEB duten eta dialisian dauden GGTea pazienteetan apixabanaren erabilera warfarinarekin alderatuz, eraginkortasun eta segurtasun handiagoa izan dezakeen arren, ez da zorizko entsegu klinikoetan ebaluatu (24). Gida praktikoaren arabera, AAKZ-en eraginkortasuna eta segurtasuna GGTea dauden edota dialisian dauden pazienteetan aribidean dauden zorizko entsegu klinikoen menpe daude (11).

Estatu Batuetan egin berri den zorizko entsegu kliniko batek (RENAL-AF), FAEB eta hemodialisian dauden pazienteetan apixabanaren eraginkortasuna eta segurtasuna (5mg egunean bitan) warfarinarekin alderatu ditu (INR 2.0-3.0). Entsegu honen emaitzen arabera hemodialisian dauden GGTea pazienteetan apixabanaren 5mg warfarinarekin alderatuz IZBaren eta hemorragien tasa antzekoak eragiten ditu.

Hala ere, entsegu honetan azpimarratu behar diren ezaugarri batzuk hurrengoak dira: diru-laguntzen galerengatik entsegu aurreikusitakoa baino lehenago bukatu behar izan da eta entseguan parte hartu zuten pazienteen lagina txikia izan da (760 pazienteetako ikerketa izatetik 154 paziente izatera). Tratamendu bakoitzerako pazienteen esleipena aztertuta, apixabana egokitu zaien pazienteak warfarina egokitu zaien pazienteekin alderatuz zaharragoak ziren (%30 \geq 75 urte), bat-bateko hemorragiaren edo klinikoki esanguratsua den hemorragien historia zuten eta IZBaren historia gehiago. Bestetik, warfarinaren tarte-terapeutikoaren denbora %44koa izan denez, pazienteen proportzio handi batek tarte azpiterapeutikoan egon dira. Entsegu honetan ez dago ari apixabanaren dosi txikiago batek (2.5mg BID) eta aspirinaren etetea (erabilera pazienteen \sim %40) warfarinarekin alderatuz, hemorragien tasen murrizketa eragingo lukeen (25).

4.4. GIDA KLINIKOAK

Baliabide bibliografikoek oraindik ez dute ebidentzian oinarritutako erabaki bat hartzea ahalbidetzen, hemodialisian dauden pazienteetan gertaera tronboenbolikoen, IZBaren eta hemorragien arriskua murrizteko nola tratatu behar diren jakiteko.

Horregatik, 2018ko Bihotz Maiztasunaren Europako Elkartearen Gida Praktikoa eta 2019ko American Heart Association/American College of Cardiology / Heart Rhythm Society FA duten pazienteen maneiaren 2014ko gidaren gaurkotzean oinarritutako gomendioak hurrengo pasarteetan laburtzen dira. Bestetik, ebidentzian eta gida klinikoetan hartzen diren erabakiak biltzen dituen berrikuspen sistematiko gaurkotu baten azterketa batekin osatu egin da.

4.4.1. GGK arina edo moderatua (KrA ≥ 30 mL/min)

Hasierako estadioetako GGKa duten pazienteetan AAKZ-ek warfarinarekin konparatuz eraginkortasuna eta segurtasuna frogatu zuten, FAEBaren IZBaren edo enbolia sistemikoaren eta IZB hemorragikoaren murrizketa esanguratsuekin. Beraz, gida klinikoen arabera, GGK arin edo moderatua (KrA ≥ 30 mL/min) eta CHA2DS2-VASc score-an gizonetan ≥ 2 puntuazioa eta emakumeetan ≥ 3 puntuazioa duten pazienteak, epe luzeko aho bideko antikoagulazioarekin tratatuko dira (15).

Apixabanarekin KrA-ren balore txikiagoetan hemorragiaren onura warfarinarekin alderatuz esanguratsuki nabariagoa da, IZBaren murrizketa mantentzen den bitartean (11).

4.4.2. GGK moderatu edo larria (KrA ≥ 15 mL/min)

2019ko Gida Amerikarraren arabera, FAEB eta GGK moderatutik larrira duten pazienteetan eta CHA2DS2-VASc puntuazio altua dutenengan, Xa faktorearen inhibitzaileen edo tronbina zuzenaren dosi murriztuak preskribitzea kontuan hartu daiteke. GGK moderatutik larrira kontzeptua AAKZ-en bakoitzerako hurrengo izanik:

- Apixaban kreatinina plasmatikoa ≥ 1.5 mg/dL
- Dabigatranarentzako KrA 15-30 mL/min
- Ribaroxabana KrA ≤ 50 ml/min
- Edoxabana KrA 15-50 ml/min

Europako Gida Praktikoaren arabera, GGK larria duten pazienteetan (KrA 15-29 mL/min) ribaroxabana, apixabana eta edoxabana (baina ez dabigatrana) bitarteko dosiaren erregimenarekin erabiltzeko onartu dira. AAKZ-en ikerketa

farmakozinetikoen, zorizko entseguen eta dosien murrizketa erregimenen arabera, paziente hauetan apixabanaren edo edoxabanaren erabilera hobea izan daiteke.

Berrikuspen sistematikoaren arabera, GGK larria duten pazienteetan antikoagulazio terapiaren arrisku/onuraren arteko erlazioaren ziurgabetasunaregatik, hurrengo banakakoetan terapia antikoagulatzailea ez erabiltzea arrazoizkoa dela ondorioztatzen dute (15):

- Erortze arrisku altua duten pazienteak
- Hemorragia errepikariak edo hilkorrak izan daitezkeen hemorragien episodioak izan dituzten pazienteak.
- Txarto kontrolaturiko hipertentsiodun pazienteak.

GGKa larria duten pazienteetan adituek warfarinaren ordeztu, AAKZ-ak erabiltzea nahiago dute, nahiz eta ebidentzia hain sendoa ez izan. Adituen gutxiengoek warfarina nahiago dute paziente hauetan dagoen esperientzia kliniko zabalarengatik eta paziente hauetan AAKZ-en zorizko entsegu klinikoen gabeziarengatik. Hala ere, AAKZ-ak aukeratzekotan, giltzurrun funtzioarekiko menpekotasun gutxiago duenez adituek apixaban nahiago dute. Praktika klinikoen arabera, apixaban eta warfarina aukera onargarriak dira (15).

4.4.3. GGT (KrA ≤ 15 mL/min)

Europako Gida Praktikoaren arabera, zorizko entseguen ebidentziaren gabeziarengatik dialisian dauden edo dialisian oraindik ez dauden GGT duten pazienteetan (KrA ≤ 15 mL/min) AAKZ-en ohiko erabilera ekiditea gomendatzen da. Gainera, populazio honentzat KBaren erabilerari buruzko ebidentzia sendoaren gabezia dela-eta, antikoagulazioaren erabakia banakakoa da eta pazientearen lehentasunak errespetatuz diziplina anitzeko ikuspegia behar du (11).

2019ko Gida Amerikarraren arabera, gizonetan ≥ 2 eta emakumeetan ≥ 3 CHA₂DS₂-VASc puntuazioa eta KrA <15 ml/min edo dialisiaren menpekota den GGT duten pazienteetan apixaban (II klaseko gomendazioa, kalitate moderatuko ebidentzia) edo warfarina (2.0tik-3.0ko INR-arekin) preskribitzea arrazoizkoa izan daiteke (9). Bestetik, FAEBdun eta GGT duten pazienteetan, dabigatran, ribaroxaban edo

edoxaban ez dira gomendatzen terapiaren onurak arriskuak gainditzen dituela ondorioztatzen duten entsegu klinikoaren ebidentziaren gabezia dela-eta (3).

4.5. AAKZen ERREGIMEN EGOKIA AUKERATZEA

4.5.1. Pazientearen arriskuak ebaluatzea

Gaur egun, ACC/AHA-k, Kardiologiako Europako Elkarteak (KEE) eta Asia Pacific Heart Rhythm Society-k (APHRs) FAEBdun pazienteetan IZB pairatzeko arriskua ebaluatzeko eta horren arabera antikoagulazio terapiaren indikazioa determinatzeko CHA₂DS₂-VASc puntuazioa gomendatzen dute (26). Hala ere, praktika klinikoan arrisku eredu desberdinen erabilgarritasuna kolokan jartzen ari da.

Datuen arabera CHADS₂ eta CHA₂DS₂-VASc puntuazioek ez dute ahalmen prediktibo alturik. Alde batetik puntuazioetan erabilitako pazientearen arrisku faktoreak ez dira baliokideak hauekin erlazionatzen diren gertaeren tasekin. Bestetik, arrisku faktore askori elkartzen zaien arriskuek tarte bat adierazten dute (adibidez, 65etik 74ko adina arrisku faktore bat da) (15).

Arrisku ereduetan kontuan hartzen ez diren eta pazientearen arriskua aurreikusi dezaketeen beste faktore garrantzitsu batzuk kontuan izan behar dira. Faktore hauetako batzuk hurrengoak izan daitezke: FAren iraupena edo FA paroxistikoaren gertaeraren maiztasuna, miokardiopatia hipertrofikoa, estenosi mitrala, hipertiroidismoa, minbizia (15). Garrantzitsua da azpimarratzea berrikuspenean zehar landutako GGKaren arrisku tronboenboliko eta hemorragiko bereizgarriak (26).

Bestetik, pazienteetan aho bidezko antikoagulazioak eragin dezakeen hemorragia arriskua ebaluatzeko ereduak ere, HAS-BLED puntuazioa barne, pazienteetan estimazio zehaztugabeak egitera bultzatzen dute. Alde batetik, hemorragiaren arriskua ebaluatzeko puntuazioak hemorragia arrisku ezberdinak barnebildu zituzten ikerketetan oinarrituta daude eta pazienteetan hemorragiaren joera handitzen dituzten egoera kliniko asko ez dira kontuan hartzen (15).

Hori dela eta, CHA₂DS₂-VASc eta hemorragiaren arriskua ebaluatzeko ereduak eguneroko praktikan baliabide erabilienak izan arren, klinikoaren ikuspuntua garrantzi handikoa izango da aho bidezko antikoagulazioaren preskripzioa eta maneia egiterakoan (27).

4.5.2. Dosifikazio egokia aukeratzea

Nahiz eta AAKZ-ekin trataturiko FAEBdun pazienteetan giltzurrun gutxiegitasunaren maiztasuna handia den, pazienteen gehiengoak ez dituzte giltzurrun funtzioan oinarrituriko dosiaren doiketarik izaten. IZBaren prebentziorako warfarinatik AAKZ-etara aldatu ziren pazienteetan egindako kohorte baten arabera, 17 hilabeteetan pazienteen %12-k giltzurrun funtzioan gorabehera garrantzitsuak pairatu zituzten (28).

Paziente hauetako %27-ak AAKZ-en dosian doiketa behar zuten baina bakarrik sei pazienteetatik batek dosiaren doiketa egokia izan zuen. Gainera, AAKZ-ak hartzen zituzten pazienteen %8a dosiaren doiketa izan zuten baina gehiengoek ez zuten giltzurrun funtzioaren aldaketaren erregistrorik dosiaren doiketa justifikatzeko. Horretaz aparte, preskriptoreak KrA kalkulatzeko Cockcroft-Gault formula erabili ordez laborategiaren IGT erabiltzen zuten (28).

AAKZ-ak erabiltzeko dosifikazio erregimen egokia zehaztea oso garrantzitsua da, dosifikazio eskasek edo gaindosiek eragin desiragaitzak ekartzen baitituzte, konplikazio tronboenbolikoak edo hemorragikoak hurrenez hurren. FAean Cockcroft-Gault (CG) ekuazioak erabiliz giltzurrun funtzioaren estimazioan oinarritutako AAKZ-en preskripzioaren analisi erretrospektibo baten arabera, 10 pazienteetatik batek AAKZ-en preskripzio gainterapeutikoarengatik hemorragiaren arrisku handiagoa zuen (29).

Bestetik, pazienteen %15-ari preskribatutako dosia eskasa izan zen. ORBIT-AF II analisi batean, pazienteen %9,4-a AAKZ-en bitarteko dosiekin azpitratatuak izan ziren eta pazienteen %11,8-ak apixabanaren bitarteko dosia preskribituta zeukaten, kasu hauetan apixabanaren bitarteko dosia eragin desiragaitzekin erlazionatuta egon arren (30).

AAKZ-en dosifikazio egokia estimatzeko National Kidney Foundation-ek CKD-EPI ekuazioa gomendatzen du, GGKaren etapa guztietan IGT balioztatzeko fidagarria dela frogatu baita. Hala ere, 2018ko Bihotz Maiztasunaren Europako Elkartearen Gida Praktikoaren arabera, AAKZ-en terapiaren testuinguruan, giltzurrun funtzioa estimatzeko KrAren kalkulua egiteko Cockcroft-Gault metodoa erabiltzea gomendatzen du (11) (**1 Ekuazioa**).

1. Ekuazioa. Cockcroft-Gault ekuazioaren bidez KrAren kalkulua giltzurrun funtzioaren estimazioa egiteko.

$$CrCl (mg/dl) = \frac{(140 - \text{adina}) \times \text{pisua (kg)} \times (0.85 \text{ emakumeetan})}{72 \times \text{kreatinina plasmatikoa (mg/dl)}}$$

4.5.3. Monitorizazioaren garrantzia

Beste alde batetik, nahiz eta AAKZ-en dosi egokia preskribatuta egon, FA duten pazienteetan giltzurrun funtzioa aldatzen eta garatzen doa giltzurrun funtzioa murriztuz eta AAKZ-en indikazioen aldaketa beharrezkoa izaten da (18). FAEB eta GGKa zuten pazienteetan giltzurrun funtzioaren aldaketak aztertzen duen analisi erretrospektibo baten ondorioz, denboran zehar FAdun pazienteetan FA ez zuten pazienteekin alderatuz, batz besteko IGT murriztu egin zen, ezberdintasuna gutxi gorabehera ~11 ml/min (CG) izanik. Ikerketaren hasieran GGK moderatua pazienteen laurden batean zegoen, ikerketa bukatzean heren batean eta jarraipenean ia pazienteen erdira arte ailegatu zen (31).

FAEB zuten pazienteetan AAKZ-en terapiaren ondoriozko giltzurrun funtzioaren narriadurari buruzko analisi batean pazienteen %7a antikoagulazio terapian zehar giltzurrun funtzioaren narriadura pairatu zuten (KrA <50ml/min), terapiaren hasieran KrA >50ml/min zuten pazienteak barne. Bestetik, giltzurrun funtzioaren narriadura izan zuten pazienteek giltzurrun funtzio kontserbatua zutenekin alderatuz, hemorragiaren arrisku handiago bat izan zuten. Horregatik antikoagulazio terapian zehar laborategiko datuen, bereziki balio hematologikoen eta giltzurrun funtzioaren, aldizkako monitorizazioa gomendatzen dute (6).

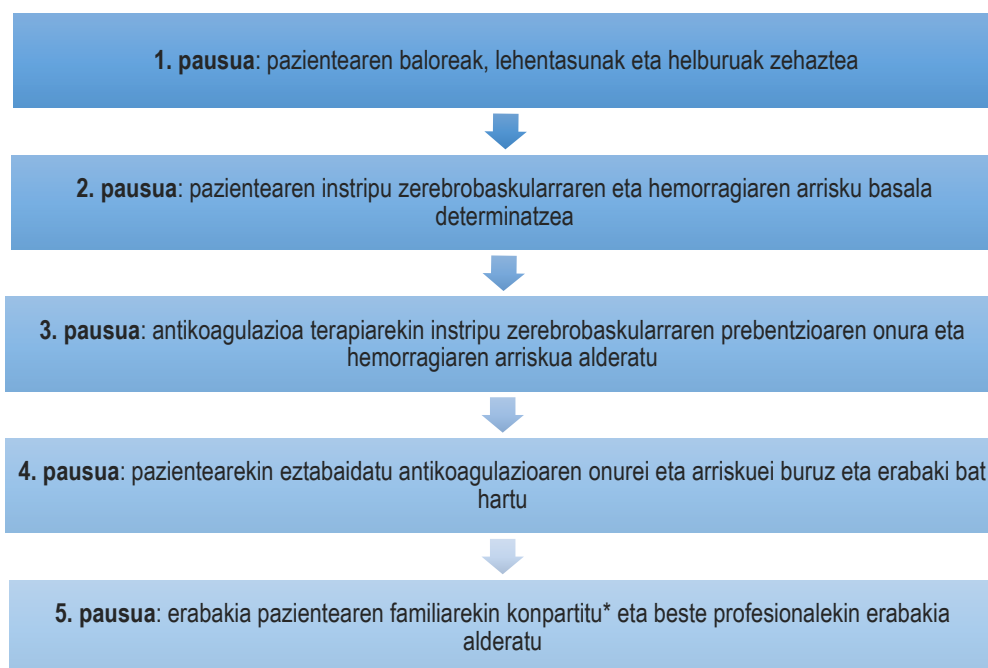
2018ko Bihotz Maiztasunaren Europako Elkartearen Gida Praktikoaren arabera, AAKZ-ekin tratuta dagoen paziente guztietan giltzurrun funtzioaren monitorizazioa gutxienez urtean behin egin behar da eta giltzurrun funtzioa murriztuta izatekotan (KrA ≤60 ml/min) ebaluazioa maiztasun handiagorekin egitea beharrezkoa da (11).

Garrantzitsua da kontuan izatea ekuazioetatik ateratako KrA-ren estimazioak bakarrik baliogarriak direla pazientearen kreatininaren mailak egonkor daudenean (12). Pazientea giltzurrun gutxiegitasun akutua pairatzen ari denean, kreatininaren maila plasmatikoak eta KrA giltzurrun funtzio kontserbatu bat adierazi dezakete giltzurrun

funtzioa oso kaltetua dagoen bitartean. Kasu hauetan, AAKZ-ekin egindako edozein terapia eten behar da eta antikoagulazio parenterala hasi (arrisku-onura erlazioaren analisi baten ondoren) (11).

4.5.4. Pazientearekin erabaki partekatua hartzea

Garlo KG, et al egindako berrikuspun bibliografiko baten arabera 4, 5 estadioetan eta dialisian dauden GGK-an antikoagulazioaren ebidentziaren gabezia dela-eta, erabakien aukeraketan medikuaren eta pazientearen artean partekatutako prozesu bat gomendatzen dute (**5. Irudia**). Gainera, erabaki konplexua hau hartzeko nefrologia zerbitzuaren, kardiologia zerbitzuaren eta lehen mailako osasun-atentzioaren arteko komunikazioaren bidezko elkarlaneko ikuspegia garrantzitsua da (20).



5. Irudia. Garlo KG, et al erabakien aukeraketan medikuaren eta pazientearen artean gomendatzen duten prozesua. Bostgarren pausuan erabakia pazientearen familiarekin konpartituko da pazientea erabaki hori hartzekotan.

Pazienteek bere osasun egoerari buruzko ezagutzaren bidez eta medikuen komunikazioaren bidez ahalduntzea lortzen dute. Horregatik, medikuek pazienteekin antikoagulazio terapiaren aukerei buruzko elkarrizketa eraginkorrak mantendu ahal izateko Kardiologiako Elkargo Amerikarra-k erabakien aukeraketa egiteko baliabide bat sortu dute: <https://www.cardiosmart.org/SDMAFib> (20).

4.6. MUGAK ETA ETORKIZUNeko IKERKETAK

4.6.1. Mugak

KBAen eraginkortasunari eta segurtasunari buruzko ebidentzia gehiena warfarinaren ikerketan oinarrituta dago eta warfarinarekin egindako ikerketen emaitzak KBA guztientzat onartu egin dira baina KBA guztiak ez dira berdinak. Orokorrean KBA erabiliena warfarina izan arren, herrialde batzuetan azenokumarola edo fenprokumonaren erabilera nabarmenagoa da (32). Adibidez, Espainian KBA erabiliena azenokumarola da.

Warfarinaren eta azenokumarolaren arteko ezberdintasun garrantzitsuenak ezaugarri farmakozinetikoak dira; azenokumarolaren erdibizitza eta ekintza denbora laburragoa da warfarinarekin alderatuz (5-9 ordu eta 2-3 egun, 36-48 ordurekin eta 2-5 egunekin alderatuz, hurrenez hurren). Gainera polimorfismo genetiko batzuk KBA motaren arabera eragin ezberdina dute. Adibidez, CYP2C9 isoentzima garrantzitsuagoa dirudi warfarinaren irazketarako azenokumarolaren edo fenprokumonaren irazketarekin alderatuz (33).

PAULA zeharkako ikerketaren helburua Espainiako lehen mailako osasun-atentzioan BKArekin tratatuta zeuden fibrilazio aurikular ez balbularra duten (FAEB) pazienteetan antikoagulazioaren kontrolaren gradua zehaztea zen. Anlisi honen eta antzeko ikerketen emaitzen arabera, ez ziren desberdintasun esaguratsurik aurkitu ezaugarri klinikoetan, antikoagulazioaren kontrolean edo konplikazio tronboenboliko edo hemorragikoetan KBA ezberdinak erabiltzerakoan. Hala ere, gutxi dira KBAen arteko konparaketa egiten dituzten ikerlanak eta ez dago haien arteko eraginkortasuna eta segurtasuna konparatzen dituen zorizko entsegu klinikorik (33).

Praktika klinikoan KBAen arteko ezberdintasunak esanguratsuak ez direla dirute eta orokorrean FAEBari buruzko ikerketa kliniko nagusietan warfarinarekin lortutako emaitzak beste KBBei estrapolatzen dira Hala ere, kontuan izan behar dugu AAKZak KBArekin alderatzerakoan jasotako ondorioak azenokumarolarentzako onartzen ditugun arren, konparaketak ez daude zuzenki erlazionaturik farmako honekin, warfarinarekin baizik.

4.6.2. Etorkizuneko ikerketak

Bestetik, berrikuspenean zehar ikusi den moduan, ebidentzian oinarrituriko giden gabeziak populazio honetan erabakiak hartzeko potentzia egokidun zorizko entseguak behar direla aditzera ematen du.

Aribidean dagoen zorizko entsegu kliniko batek (AXADIA) FAEB duten eta hemodialisian dauden pazienteetan, KBAekin konparatuz apixabanaren segurtasunari buruzko informazioa helaraziko duela aurreikusten da (24). IIIb faseko zorizko entsegu honek apixabanaren bitarteko dosia (2,5mg egunean bitan) KBA batekin (fenprocumon INR 2.0-3.0) alderatuko du; 6-24 hilabeteetan zehar IZB edo enbolia sistemikoaren prebentziorako farmakoaren administrazio kronikoan ematen diren hemorragien tasei dagokionez (34).

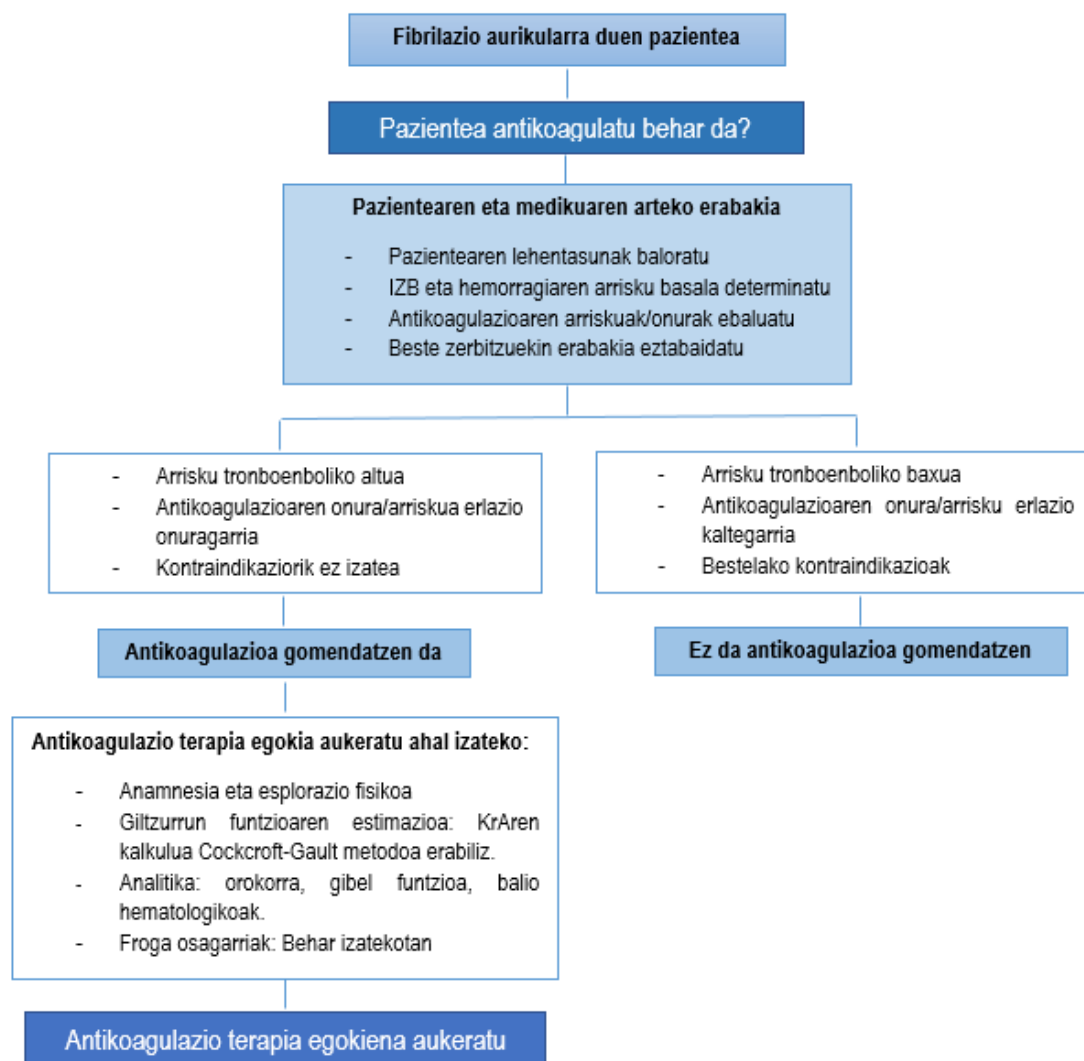
Entseguaren hipotesi nagusia hemodialisian dauden eta FAEB duten pazienteetan hemorragien tasak murriztuz apixabanarekin aho bidezko antikoagulazioaren segurtasuna hobetuko dela da (34). Bigarren helburua KBA-ekin konparatuz gertaera tronboenbolikoen prebentziorako apixabanaren eraginkortasuna ebaluatzea izango da (24). Entsegu honek hemodialisian dauden eta FAEB duten pazienteetan antikoagulazioaren aukeraketan ebidentzia emango du.

Zoritxarrez, entsegu honek plazebo besoaren gabezia du. Hala ere, aribidean dagoen beste entsegu batek (AVKDIAL) hemodialisian dauden eta FAEB duten pazienteetan KBA-en erabilera eta aho bidezko antikoagulatzaile ez erabiltzea alderatuko ditu (19). Entseguaren helburua 2 urteetan zehar KBA-en eta aho bidezko antikoagulaziorik ez hartzearen arrisku hemorragikoak eta tronbotikoak konparatzea da (20).

5. EZTABAIDA

Berrikuspenean zehar aztertu diren analisi guzti hauek oraindik ez dute ebidentzian oinarritutako erabaki bat hartzea ahalbidetzen, hemodialisian dauden pazienteetan gertaera tronboenbolikoen, IZBaren eta hemorragien arriskua murrizteko nola tratatu behar diren jakiteko. Ez dagoenez eskuragai GGT duten pazienteetan AAKZ terapiari buruzko zorizko entsegu kliniko sendoen daturik, paziente hauetan aho bidezko antikoagulazioaren efektu kliniko netoaren ebaluazioa kontu handiz egin behar da.

Berrikuspen bibliografiko honen gomendioak antikoagulazioaren maneiu orokorrari buruz jarraian lantzen dira (**6. Irudia**).



6. Irudia. Berrikuspen bibliografiko honen gomendioak FA duen paziente baten aurrean antikoagulazioaren maneiu orokorrari buruz.

Orokorrean, FA duen paziente batean antikoagulazio terapia aukeratzeko orduan hurrengo galderak sekuentzialki erantzun behar dira:

- Paziente hau antikoagulatzea behar da?
- Aho bidezko antikoagulazioa hasteko kriterioak izatekotan, zein da erabiliko den antikoagulatzailea?
- Zein da aukeratutako antikoagulatzailearen maneiu?

Lanaren helburua GGKa eta FAEB duten pazientetan AAKZ-en maneiua zehaztea denez antikoagulazioaren terapiaren aukeraketa paziente talde honetara eta AAKZen maneiura bideratua dago. Hala ere, orokorrean FA duten paziente guztietan galdera hauek egitea gomendatzen da.

5.1. PAZIENTE HAU ANTIKOAGULATU BEHAR DA?

Orokorrean, antikoagulazioaren onuragarritasuna hemorragiaren arriskua gailentzen duenez kriterioak betetzen dituzten pazienteetan antikoagulazio terapia gomendatzen da. Hala ere, berrikuspenean zehar aztertu den moduan, FAdun pazienteetan antikoagulazio terapia banakakoa izan behar da. Arriskuak eta onurak paziente bakoitzarekin eztabaidatu behar dira eta horretarako, klinikoak arriskuaren ebaluazioaren prozesua ulertu behar du. IZBa pairatzeko arrisku erlatiboak eta absolutuak eta pazientearen baloreak eta lehentasunak kontuan izanik, antikoagulazio terapia pazientearen eta medikuaren arteko erabaki partekatuetan oinarritu egin behar da.

Pazientearen antikoagulatzearen erabakia bere arrisku tronboenbolikoaren araberakoa izango da, horretarako gida klinikoek CHA2DS2-VASc puntuazioa erabiltzea gomendatzen dute. Hala ere, IZB eta hemorragiaren arriskua ebaluatzeko ereduak (CHA2DS2-VASc eta HAS-BLED hurrenez hurren) eguneroko praktikan baliabide erabilienak izan arren, egoera kliniko guztiak kontuan ez dituztela jakin behar dugu. Ondorioz, arrisku ereduak bakarrik gida moduan erabili behar dira eta medikuek erabakien azpian dagoen ebidentziaren ulermenarekin paziente bakoitzaren banakako arrisku faktoreak kontuan izan behar dituzte, gehiegizko orokortasunak ekidituz.

Orokorrean CHA2DS2-VASc puntuazioan gizonak ≥ 2 eta emakumeak ≥ 3 puntu izatekotan antikoagulazioa gomendatuko da. Hala ere, indikazio absolutu batzuk daude zeinetan antikoagulazioa ematearen erabakia CHA2DS2-VASc puntuazioaren independentea izango den (adibidez, FA balbularra eta miokardiopatia hipertrofikoa). CHA2DS2-VASc puntuazioan gizonak 1 puntu eta emakumeak 2 puntu izatekotan aho bideko antikoagulatzaileak onuragarriak izan daitezke, beraz, paziente bakoitzaren arrisku/onura erlazioa baloratu behar da erabakia hartzeko.

Bestetik, antikoagulazioa ez dugu gomendatuko CHA₂DS₂-VASc-ean 0 puntuazioa dituzten pazienteetan (1 emakumeetan) tronboenbolismo arriskua baxua delako. Beste egoera batzuetan antikoagulatzearen erabakia hartzea zailzen da, aztertutako ikerketek aho bidezko antikoagulaziorik gabeko kontrol besoaren gabezia baitute. Beraz, egoera batzuetan (adibidez, hemodialisian eta FAEB duten pazienteetan) ez dago argi antikoagulazio terapiaren arrisku/onura erlazioa. Horregatik, beste berrikuspen batzuek gomendatzen duten moduan ez dugu antikoagulazioa gomendatuko GGK larria eta hurrengo faktoreen bat duten pazienteetan: erortze arrisku altua, hemorragia errepikariak edo hilkorrak edota txarto kontrolaturiko hipertentsioa, ere ez dugu antikoagulazioa gomendatuko.

5.2. ANTIKOAGULANTEA AUKERATU

Antikoagulazio terapiarekin hasia erabakitzeotan, terapiarekin hasi aurretik terapia egokiena aukeratzeko pazientearen egoera klinikoa zehaztu behar dugu. Anamnesia eta esplorazio fisikoarekin batera garrantzitsua izango da giltzurrunaren eta gibelaren funtzioaren estimazioa egitea eta pazientearen egoera hematologikoa ziurtatzea.

GGKa duten eta FAEB duten pazienteetan giltzurrun funtzioaren estimazioari dagokionez, gida klinikoek KrAren kalkulua Cockcroft-Gault metodoaren bidez egitea gomendatzen dute. Pazientearen kreatininaren aklaramendua zehaztuta pazientearen GGKaren garapena jakin dezakegu eta antikoagulazio terapia egokiena erabaki (**12. Taula**).

12. Taula. Berrikuspen bibliografiko honen gomendioak FAEB eta GGKa duten pazienteetan antikoagulazio terapia aukeratzeko.

	Apixaban	Ribaroxaban	Edoxaban	Dabigatran
KrA >50 ml/min	5mg/12o edo 2,5mg/12o*	20 mg/24o	60 mg/24o edo 30 mg/24o***	150 mg/12o
KrA 30-50 ml/min		15 mg/24o	30 mg/24o	150 mg/12o arretaz edo 110mg/12o hemorragia arrisku altuan
KrA 15-30 ml/min	2,5 mg/12o arretaz	15 mg/24o arretaz	30 mg/24o arretaz	Kontraindikazioa
Kontraindikazioa	KrA <15 ml/min ** Gibel gutxiegitasuna	KrA <15 ml/min	KrA <15ml/min Gibel gutxiegitasuna	KrA <30 ml/min****

*Pazienteak ezaugarri hauetako 2 izatekotan dosia murriztu behar da 2,5mg egunetan bitan: Adina ≥ 80 , Pisua ≤ 60 kg, Kreatinina serikoa ≥ 1.5 mg/dL.**2019ko Gida Amerikarraren arabera, gizonetan ≥ 2 eta emakumeetan ≥ 3 CHA2DS2-VASc puntuazioa eta $KrA < 15$ ml/min edo dialisiaren menpekota den GGT duten pazienteetan apixaban (II klaseko gomendazioa, kalitate moderatuko ebidentzia) preskribitzea arrazoizkoa izan daiteke.*** Pazienteak ezaugarri hauetako 2 izatekotan dosia murriztu behar da 30mg/24o: Pisua ≤ 60 kg, P-Gp inhibitzaile potentekin terapia aldiberean izatea edo $KrA 15-50$ ml/min.****2019ko Gida Amerikarraren arabera, dabigatranaren bitarteko dosia $KrA 15-30$ mL/min denean erabili daitekeela esaten dute. Hala ere, beste aukera terapeutiko hobeak egonik, berrikuspen honetan ez da bere erabilera egoera horretan gomendatzen.

GGK arina edo moderatua ($KrA \geq 30$ mL/min) duten pazienteetan AAKZek warfarinarekin konparatuz arrisku-onura erlazio hobea dute, FAEBean IZBaren edo enbolia sistemikoaren eta IZB hemorragikoaren murrizketa esanguratsuekin. Hala ere, GGKan KrA jaisten doan heinean antikoagulazioa terapia egokia zehaztea zailtzen doa.

GGK moderatu edo larria ($KrA \geq 15$ mL/min) duten pazienteetan antikoagulazioaren onuragarritasunari eta erregimenari buruzko ebidentzia eskasa da, paziente hauetariko askok entsegu klinikoetatik baztertuak izan direlako. Praktika klinikoen arabera, apixaban eta warfarina (2.0tik-3.0ko INR-arekin) aukera onargarriak direnez AAKZak eta KBA erabiltzearen erabakia medikuaren eta pazientearen arteko erabaki partekatua izan behar da Hala ere, nahiz eta ebidentzia hain sendoa ez izan aditu gehienek AAKZak nahiago dituzte.

AAKZak aukeratzekotan, ribaroxabana, apixabana eta edoxabana (baina ez dabigatrana) bitarteko dosiaren erregimenak erabili daitezke. AAKZei buruzko ikerketen arabera apixabana esperimentalki biziraupenaren handiagotzea frogatu duen bakarra da eta bere giltzurrun ez menpeko irazketa nagusia denez, giltzurrun funtzioaren maila hauetan beste AAKZekin alderatuz, apixabanaren erabilera hobea izan daiteke.

GGT duten pazienteetan ($KrA \leq 15$ mL/min) Europako Gida Praktikoak gomendatzen duen moduan, berrikuspen honetan AAKZ-en ohiko erabilera ekiditea gomendatzen da. Gainera, populazio honentzat KBaren eta AAKZ-en erabilerari buruzko ebidentziaren gabeziarengatik antikoagulatzea erabakitzekotan terapiaren aukeraketa banakakoa izan behar da eta beste espezialistekin partekatu behar da.

5.3. ANTIKOAGULAZIO TERAPIAREN MANEIUA

Pazientearekin batera antikoagulazio terapiaren aukeraketa egiterakoan oso garrantzitsua izango da pazientearen heziketa egitea. Pazienteari antikoagulazio tratamenduaren helburua eta jarraibideak ondo azaldu behar zaizkio. Aukeratutako antikoagulatzailearen posologiari eta edozein egoeraren aurrean egin beharrekoari buruz informatu behar zaio (**13. Taula**). Antikoagulazio terapiraren arrisku eta kontrako efektu nagusiak, odoljario-sintomak eta dosiak ez hartzeak edo tratamendua ez betetzeak eragindako ondorioak eta konplikazio tronboenbolikoen arriskua azaldu behar zaizkio.

13. Taula. Aho bidezko antikoagulatzaile zuzenen ezaugarriak.

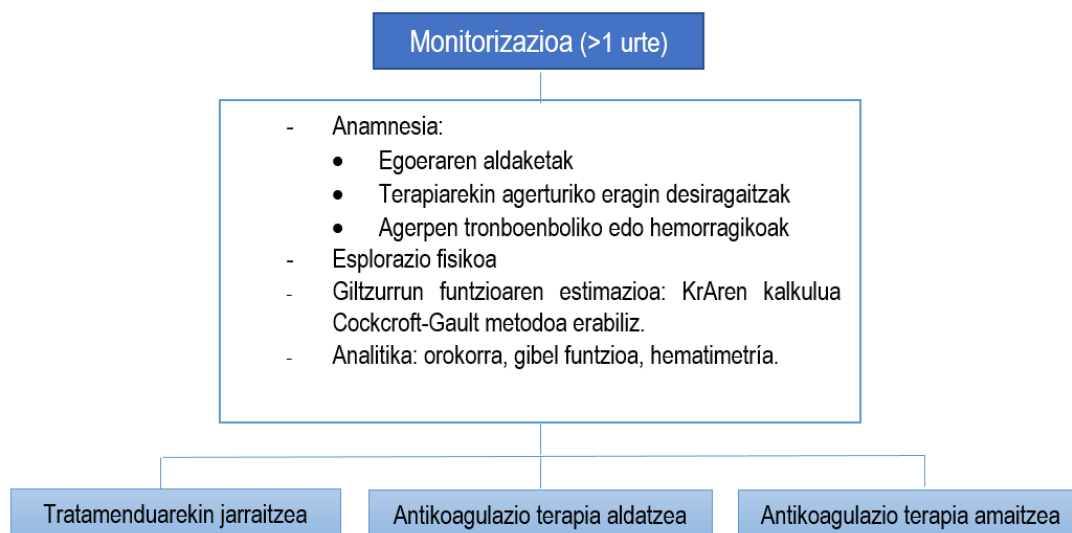
	Dabigatran	Erribaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Posologia	150 mg/12o	20 mg/24o	5 mg/12o	60 mg/24o
Bitarteko dosia	110 mg/12o	15 mg/24o	2,5 mg/12o	30 mg/24o
Dosia ahaztekotan	>6 ordu igaro badira dosia hartu	Ahaztutako dosia egunean hartzea		
Elikagaiekin hartzea	Elikagaiekin edo elikagairik gabe	Bai (15 eta 20 mg-ko dosiekin)	Elikagaiekin edo elikagairik gabe	
Zatitzeko posibilitatea	Ez	Bai	Bai	Bai

Azkenik, pazienteak ulertu behar du kontsulta medikora edo ospitalera doanean antikoagulazio terapiaren erabiltzailea dela jakinaraztearen garrantzia eta arrisku-prozeduren aurrean eta larrialdi-egoeretan izan beharreko jokabidea.

Bestetik, giltzurrun funtzioaren monitorizazioa AAKZekin tratuta dagoen paziente guztietan gutxienez urtean behin egin behar da eta giltzurrun funtzioa murriztuta izatekotan ($KrA \leq 60$ ml/min) ebaluazioa maiztasun handiagorekin egitea beharrezkoa da (**7. Irudia**).

Horretarako, bisita guztietan pazientearen atxikipena ebaluatuko dugu eta tratamendua jarraitzearen eta gomendatutako posologian hartzearen garrantzia azpimarratuko dugu. Anamnesian egoeraren aldaketei buruz galdetuko diogu, agerturiko eragin desiragaitzei buruz eta gertakari tronboenboliko edo hemorragikoen agerpena aztertuko dugu.

Bestetik, giltzurrun funtzioaren estimazioa birbaloratuko dugu KrAren kalkulua eginez Cockcroft-Gault metodoa erabiliz. Horretaz aparte, laborategiko datuen bidez, balio hematologikoen eta gibel funtzioaren monitorizazioa egingo dugu. Azkenik, hemorragiaren eta IZBaren arriskuak birbalioztatuko ditugu antikoagulazio terapiaren beharra baloratzeko edota erabilitako antikoagulazio terapiaren egokitasuna ebaluatzeko.



7. Irudia. Giltzurrun funtzioaren monitorizazioa AAKZekin tratuta dagoen pazienteetan. Paziente guztietan gutxienez urtean behin egin behar da eta giltzurrun funtzioa murriztuta izatekotan ($KrA \leq 60$ ml/min) ebaluazioa maiztasun handiagorekin egitea beharrezkoa da.

6. ONDORIOAK

FAEB eta GGK aurreratua edo dialisian dauden pazienteak IZBa eta hemorragia arrisku altuko populazio zaugarria da. Gaur egun, paziente hauetan antikoagulazioaren arrisku/onura erlazioari buruzko eta behar izatekotan antikoagulazio motaren indikazioari buruzko zorizko entsegu klinikoen gabezia dago. Horregatik, behar bezalako potentzia eta zorrotasunezko zorizko entseguak behar dira, GGTea eta FAEB duten pazienteetan antikoagulazioa erregimen egoki bat erabili ahal izateko. Bitartean, paziente hauetan aho bidezko antikoagulazioa hastearren edo aukeraketaren ebaluazioa kontu handiz egin behar da. Horretarako, FAdun pazienteetan antikoagulazio terapia banakakoa izan behar da eta antikoagulazio terapia pazientearen eta medikuaren arteko erabaki partekatuetan oinarritu egin behar da.

7. BIBLIOGRAFIA

- (1) Goldman L, Schafer A. Cecil Tratado de Medicina Interna. 25th ed. Barcelona: Elsevier; 2017.
- (2) Hu A, Niu J, Winkelmayer WC. Oral Anticoagulation in Patients With End-Stage Kidney Disease on Dialysis and Atrial Fibrillation. *Semin Nephrol.* 2018;38(6):618–628.
- (3) January CT, Wann S, Calkins H, Lin YC, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019;140(2):e125–e151.
- (4) Osakidetza. Ahotiko antikoagulazioko jardunbide seguruak. *Infac.* 2018; 26(6).
- (5) Bo M, Marchionni N. Practical use of Direct Oral Anti Coagulants (DOACs) in the older persons with atrial fibrillation. *Eur J Intern Med.* 2020;71:32–38.
- (6) Miyamoto K, Aiba T, Arihiro S, Watanabe M, Kokubo Y, Ishibashi K, et al. Impact of renal function deterioration on adverse events during anticoagulation therapy using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels.* 2016;31(8):1327–1336.
- (7) 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;383:955-62.
- (8) Belmar Lara, de Francisco ALM, Bada J, Galván L, Fernández G. Nuevos anticoagulantes orales en pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología (Madr.) [Internet].* 2017 [konsulta data 2020 otsailak 5]; 37(3):229-356. Erabilgarri: <https://www.revistanefrologia.com/es-nuevos-anticoagulantes-orales-pacientes-con-articulo-S0211699516301400>
- (9) Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other ThromboemboLic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design

and rationale. *Am Heart J.* 2010;159(3):331–339. Zuzenduta eta berriro argitaratua: *Am Heart J.* 2010 Jun;159(6):1162.

(10) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(5):e1–e88.

(11) Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. 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;39(16):1330–1393.

(12) Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(24):2888–2899. Zuzenduta eta berriro argitaratua: *J Am Coll Cardiol.* 2016 Dec 27;68(25):2920.

(13) Potpara TS, Ferro CJ, Lip GY. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(5):337–351.

(14) Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation.* 2018;138(15):1519–1529. Zuzenduta eta berriro argitaratua: *Circulation.* 2018 Oct 9;138(15):e425

(15) Manning WJ, Singer DE, Lip GYH. Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent thromboembolism. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2019 [kontsulta data, urtarrilak 20]. Erabilgarri: <https://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-anticoagulant-therapy-to-prevent-thromboembolism>

(16) Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(12):1339–1348.

(17) Chunduri S, Folstad JE, Vachharajani TJ. Antithrombotic therapy in end-stage renal disease. *Hemodial Int.* 2017;21(4):453–47

- (18) Altawalbeh SM, Alshogran OY, Smith KJ. Cost-Utility Analysis of Apixaban versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients with Chronic Kidney Disease. *Value Health*. 2018;21(12):1365–1372
- (19) Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, Jun M, Toyama T, Gallagher MP, et al. Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019;171(3):181–189.
- (20) Garlo KG, Steele DJR, Nigwekar SU, Chan KE. Demystifying the Benefits and Harms of Anticoagulation for Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(1):125–136.
- (21) Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015;131(11):972–979.
- (22) Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015;131(11):972–979.
- (23) Pelliccia F, Rosanio S, Marazzi G, Poggi S, Tanzilli A, Greco C, et al. Efficacy and safety of novel anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with mild and moderate to severe renal insufficiency: Focus on apixaban. *Int J Cardiol*. 2016;225:77–81.
- (24) Reinecke H, Jürgensmeyer S, Engelbertz C, Gerss J, Kirchhof P, Breithardt G, et al. Design and rationale of a randomised controlled trial comparing apixaban to phenprocoumon in patients with atrial fibrillation on chronic haemodialysis: the AXADIA-AFNET 8 study. *BMJ Open*. 2018;8(9):e022690.
- (25) ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 1988-2020 [eguneratuta 2019 urriak 8, kontsulta data 2020 otsailak 20]. Trial to Evaluate Anticoagulation Therapy in Hemodialysis Patients With Atrial Fibrillation (RENAL-AF)[5 paintaila ggb]. Erabilgarri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02942407>.
- (26) Jia X, Levine GN, Birnbaum Y. The CHA₂DS₂-VASc score: Not as simple as it seems. *Int J Cardiol*. 2018;257:92–96.

- (27) Foley TR, Krantz MJ. CHAD is Dead: Pragmatic Utility of the CHA2DS2-VASc Score in Non-Valvular Atrial Fibrillation?. *J Gen Intern Med*. 2018;33(1):7–8.
- (28) Minhas AS, Jiang Q, Gu X, Haymart B, Kline-Rogers E, Almany S, et al. Renal function in atrial fibrillation patients switched from warfarin to a direct oral anticoagulant. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(4):566–572.
- (29) Kucey M, Bolt J, Albers L, Bell A, Iroh N, Toppings J. Prescribing of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Based on Estimation of Renal Function Using Standard and Modified Cockcroft-Gault Equations: A Retrospective Analysis. *Can J Hosp Pharm*. 2016;69(5):409–414.
- (30) Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, Farcomeni A, Lip GYH. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018;49(1):98–106.
- (31) Hawkins NM, Jhund PS, Pozzi A, O'Meara E, Solomon SD, Granger CB, et al. Severity of renal impairment in patients with heart failure and atrial fibrillation: implications for non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dose adjustment. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1162–1171.
- (32) Durán C, Rodríguez C, Tato F, Alonso N, Lado FL. Anticoagulación oral. *An. Med. Interna [Internet]*. 2003 [konsulta 2020 maiatzak 2]; 20(7):377-384. Erabilgarri: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992003000700010
- (33) Barrios V, Escobar C, Prieto L, Lobos JM, Polo J, Vargas D. Control de la anticoagulación con warfarina o acenocumarol en España. ¿Hay diferencias?. *Rev Esp Cardiol [Internet]*. 2015 [konsulta 2020 maiatzak 2]; 68(12):1181-1182. Erabilgarri: <https://www.revespcardiol.org/es-control-anticoagulacion-con-warfarina-o-articulo-S0300893215005023>
- (34) ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 1988-2020 [eguneratuta 2019 abuztuak 1, konsulta data 2020 otsailak 20]. Compare Apixaban and Vitamin-K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation (AF) and End-Stage Kidney Disease (ESKD) (AXADIA) [5 pantaila ggb]. Erabilgarri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02933697>.