



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Protección contra el ictus relacionado con fibrilación auricular en la era de la COVID-19: retos y necesidades

Mejorar la prevención de la trombosis y las complicaciones cardiovasculares durante la pandemia de COVID-19

Ignacio Fernández Lozano^{a,*}, Ángel Cequier Fillat^b, Víctor Expósito García^c, Jaime Masjuan Vallejo^d, Inmaculada Roldán Rabadán^e, Román Freixa-Pamias^f, Alejandro Isidoro Pérez Cabeza^g, Alfonso Valle Muñoz^h y Carmen Suárez Fernándezⁱ

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitari de Bellvitge, Universidad de Barcelona, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Cantabria, España

^dServicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, IRYCIS, Madrid, España.

^eServicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Madrid, España

^fServicio de Cardiología, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

^gServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^hServicio de Cardiología, Hospital Marina Salud, Dénia, Alicante, España

ⁱServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

Palabras clave:

Cardiovascular
COMPASS
COVID-19
EINSTEIN-DVT
EINSTEIN-PE
Fibrilación auricular
Rivaroxabán
ROCKET-AF

RESUMEN

Las complicaciones cardiovasculares son frecuentes en el paciente con la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19), y se asocian con una mayor mortalidad. Entre las complicaciones cardiovasculares, destacan el síndrome coronario agudo, el daño miocárdico agudo (elevación de troponinas con coronarias normales), arritmias (principalmente fibrilación auricular y arritmias ventriculares), insuficiencia cardíaca, pericarditis/derrame pericárdico y complicaciones tromboembólicas (tromboembolia arterial y venosa, trombosis microvascular, embolia pulmonar, ictus). Por lo tanto, uno de los objetivos del tratamiento del paciente con COVID-19, sobre todo en sus formas más graves, es la prevención de las complicaciones cardiovasculares y trombóticas, lo que sin duda tendría un impacto positivo en el pronóstico de estos pacientes.

Fuera de este contexto, los resultados provenientes tanto de ensayos clínicos como de estudios en la práctica clínica muestran que el rivaroxabán es eficaz y seguro en todo el espectro de la enfermedad cardiovascular (fibrilación auricular, enfermedad tromboembólica venosa y enfermedad cardiovascular aterosclerótica), por lo que podría aportar un valor añadido en la prevención de las complicaciones trombóticas y cardiovasculares durante la pandemia de COVID-19.

Better prevention of thrombosis and cardiovascular complications during the COVID-19 pandemic

ABSTRACT

Cardiovascular complications are common in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19), particularly in severe cases: up to 10–30% of hospitalized COVID-19 patients are affected and there is an associated increase in mortality. Important cardiovascular complications include: acute coronary syndrome; acute myocardial injury (elevated troponin levels with normal coronary arteries); arrhythmias (mainly atrial fibrillation and ventricular arrhythmias); heart failure; pericarditis or pericardial effusion; and thromboembolic events (e.g. arterial and venous thromboembolism, microvascular thrombosis, pulmonary embolism, and stroke). Therefore, one of the aims of treatment for patients with COVID-19, particularly in its most serious forms, is the prevention of cardiovascular and thrombotic complications, which will unquestionably have a positive impact on these patients' prognoses.

In other contexts, data from both clinical trials and real-life studies demonstrate that rivaroxaban is effective and safe across the whole spectrum of cardiovascular disease, including atrial fibrillation, venous thromboembolic disease, and atherosclerotic cardiovascular disease. Consequently, rivaroxaban could provide additional benefits for patients by helping prevent thrombotic and cardiovascular complications during the COVID-19 pandemic.

Keywords:

Cardiovascular
COMPASS
COVID-19
EINSTEIN-DVT
EINSTEIN-PE
Atrial fibrillation
Rivaroxaban
ROCKET-AF

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Manuel de Falla 1, 28222, Majadahonda, Madrid, España.
Correo electrónico: iflozano@secardiologia.es (I. Fernández Lozano).

Abreviaturas

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa
 AVK: antagonistas de la vitamina K
 FA: fibrilación auricular
 HBPM: heparinas de bajo peso molecular
 IL: interleucinas

INTRODUCCIÓN

La infección por el SARS-CoV-2, que causa la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19), ha alcanzado cifras de pandemia mundial desde marzo de 2020, con diferentes oleadas e intensidad según la región^{1,2}. Aunque en la mayoría de los pacientes cursa de manera leve o poco sintomática (fiebre, tos seca, cansancio, mialgias, diarrea, cefalea, alteraciones del sentido del olfato o del gusto, alteraciones cutáneas, etc.), en algunos casos pueden desarrollarse síntomas más graves, como neumonía grave intersticial, síndrome de dificultad respiratoria aguda, complicaciones cardiovasculares, trombosis venosas o arteriales y la muerte³⁻⁵. En las formas graves de la enfermedad, se producen una reacción inflamatoria extrema, hipoxemia y un estado protrombótico que aumentan el riesgo de complicaciones y empeoran de manera marcada el pronóstico³⁻⁹.

Por lo tanto, uno de los objetivos del tratamiento del paciente con COVID-19, sobre todo en sus formas más graves, es la prevención de las complicaciones cardiovasculares y trombóticas, lo que sin duda tendrá un impacto positivo en el pronóstico de estos pacientes⁹⁻¹¹.

Trombosis en el paciente con COVID-19

Los pacientes con COVID-19 tienen un riesgo de complicaciones trombóticas venosas y arteriales incrementado, lo que aumenta el riesgo de muerte¹². Así, se ha descrito en pacientes críticos una incidencia de complicaciones tromboembólicas de un 5-15%, que incluso era mayor en las primeras publicaciones, probablemente por una insuficiente tromboprolifaxis al inicio de la pandemia¹³. En una revisión reciente se han comunicado incidencias de ictus del 3% y de tromboembolia venosa del 20% en pacientes hospitalizados por COVID-19, que era mayor en los pacientes más graves¹⁴.

Este aumento del riesgo protrombótico en el paciente con COVID-19 es multifactorial (tabla 1). En cuanto a las alteraciones de la coagulación, destacan un incremento de dímero-D, la prolongación del tiempo de protrombina, que no se detecta mediante la razón internacional normalizada (INR), y una moderada disminución de plaquetas^{6,12}. Asimismo, en estudios necrópsicos se han observado depósitos microvasculares de trombos ricos en los pequeños vasos, tanto en los

Tabla 1

Etiopatogenia del riesgo de complicaciones trombóticas venosas y arteriales en el paciente con infección por COVID-19

Coagulopatía por COVID-19:
• Aumento dímero-D
• Reducción moderada de plaquetas
• Prolongación del tiempo de protrombina
Microangiopatía trombótica (interacción entre las plaquetas activadas y la pared del vaso mediada por el factor von Willebrand)
Activación del sistema fibrinolítico
Incremento de la actividad inflamatoria (TNF α , IL-1, IL-6)
Mayor riesgo de fibrilación auricular

Tabla elaborada con datos de Huang⁴, Tang⁶, Levi¹², Russo¹⁵, Khiali¹⁶, Zhou¹⁷, Purohit¹⁸, Yao¹⁹, Hendren²⁰. IL: interleucinas; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

pulmones como en otros órganos, lo cual afecta a su función en los casos más graves. La microangiopatía trombótica se debe principalmente a una interacción entre la hiperreactividad plaquetaria y la pared del vaso, mediada por el factor von Willebrand¹². Además, también se ha descrito una activación significativa del sistema fibrinolítico¹². Asimismo, en la COVID-19, sobre todo en las formas más graves, se produce un incremento de la actividad inflamatoria. De hecho, se ha observado un aumento en las concentraciones de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa y varias interleucinas (IL), entre ellas, IL-1 e IL-6. La IL-6 es clave en la activación de la coagulación al inducir la expresión del factor tisular de las células mononucleares, y el factor de necrosis tumoral alfa y la IL-1 son capaces de suprimir las vías endógenas de la anticoagulación^{4,12,21}. Además, la inmovilización y el daño vascular (endotelitis inflamatoria) que ocurren en estos pacientes incrementarían el riesgo de trombosis¹². En una reciente serie francesa, los principales factores de riesgo de embolia pulmonar fueron el sexo y la concentración de proteína C reactiva, pero no los factores de riesgo tradicionales, y se enfatiza en los beneficios de la anticoagulación durante la hospitalización²².

Además, los pacientes con COVID-19 tienen un riesgo de fibrilación auricular (FA) incrementado a través de diversos mecanismos (hipoxia, alteraciones hidroelectrolíticas, inflamación, activación del sistema nervioso simpático, infiltración de leucocitos en el tejido auricular y estrés oxidativo, entre otros), lo que contribuiría a aumentar el riesgo de complicaciones tromboembólicas¹⁵⁻¹⁹.

Complicaciones cardiovasculares en el paciente con COVID-19

Las complicaciones cardiovasculares son relativamente frecuentes en los pacientes con COVID-19, sobre todo los más graves⁹. De hecho, se estima que hasta un 10-30% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentan daño cardíaco agudo, y esto se asocia con una mayor mortalidad³⁻⁵. Además, los pacientes que ya sufren una enfermedad cardiovascular establecida tienen un peor pronóstico⁵.

El síndrome cardiovascular agudo descrito en los pacientes hospitalizados por COVID-19 presenta manifestaciones clínicas muy diversas. Entre estas se incluyen el síndrome coronario agudo (con y sin elevación del segmento ST), el daño miocárdico agudo (elevación de troponinas con coronarias normales), las arritmias (principalmente FA, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y bloqueo completo), la insuficiencia cardíaca (*de novo* o descompensación de un paciente con insuficiencia cardíaca crónica), pericarditis/derrame pericárdico y complicaciones tromboembólicas (tromboembolia arterial, trombosis venosa profunda, trombo intracardiaco, trombo microvascular, embolia pulmonar e ictus)²⁰.

El daño miocárdico agudo se caracteriza por aumento de los valores séricos de troponina. En general, el incremento de troponina no se debe tanto a una trombosis de las arterias coronarias, sino a múltiples factores, que incluyen miocarditis, tormenta de citocinas, miocardiopatía inducida por estrés, trombosis microvascular, hipotensión (*shock*), taquiarritmias, hipoxemia y el antecedente de enfermedad cardiovascular²⁰. También se ha descrito un mayor riesgo de trombosis del *stent*²³. Por otra parte, es de destacar que, durante el periodo de confinamiento en España, se ha descrito una reducción de hasta el 50% en el número de procedimientos diagnósticos y terapéuticos coronarios, con el aumento del riesgo de morbimortalidad que esto supone²⁴. Por lo tanto, y con vistas a reducir el riesgo de las posibles complicaciones cardiovasculares, es imprescindible, entre otras medidas, el empleo de los fármacos que proporcionen una mayor protección integral, que faciliten la adherencia terapéutica y requieran menos controles por su más previsible acción.

Con respecto al riesgo de arritmias, aproximadamente un 7-17% de los pacientes ingresados refieren palpitaciones, y hasta la mitad de los sujetos ingresados en las unidades de cuidados intensivos presentan FA^{9,25,26}. En una encuesta realizada a cerca de 1.200 médicos provenientes de 76 países, la FA fue la taquiarritmia comunicada con más

frecuencia, el 20% de los pacientes hospitalizados por COVID-19²⁷. Asimismo, los pacientes con FA previa tienen un mayor riesgo de sufrir tanto la COVID-19 como sus complicaciones, muerte y episodios tromboembólicos²⁸⁻³⁰. De hecho, al igual que ha ocurrido con el síndrome coronario agudo, se ha descrito un infradiagnóstico de los casos de FA durante el confinamiento, y esto se ha asociado con mayor riesgo de ictus isquémico y muerte³¹. Así, un estudio danés objetivo que, respecto al año previo, se encontró un 47% menos nuevos casos de FA durante el confinamiento. Durante este periodo, el 5,3% de los pacientes con FA tuvieron un ictus y el 2,7% murió frente al 4,3 y el 1,3%, respectivamente, del año anterior (riesgo relativo [RR] = 1,41; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,93-2,12)³¹. Por otra parte, ciertos fármacos que se han empleado para el tratamiento de la COVID-19 tienen un potencial riesgo proarrítmico²⁶, por lo que es especialmente importante ser cuidadosos con el riesgo de interacciones entre los fármacos antivirales, antiarrítmicos, anticoagulantes y otros tratamientos como antieméticos o neurolépticos, entre otros, escogiendo los fármacos con menos posibilidad de interacciones clínicamente significativas^{9,32,33}. En este contexto, la Sociedad Española de Cardiología ha desarrollado la aplicación *InterAApp*, que permite conocer las potenciales interacciones farmacológicas de los diferentes anticoagulantes orales³⁴.

Anticoagulación del paciente con COVID-19

Como ya se ha comentado, la incidencia de trombosis, sobre todo en los pacientes críticos, es elevada. Incluso los episodios tromboticos ocurren a pesar de la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM)^{35,36}. Afortunadamente, diversos estudios muestran que el tratamiento anticoagulante es capaz de reducir la mortalidad de los pacientes ingresados por COVID-19³⁷. Por lo tanto, es necesario identificar el riesgo de episodios tromboticos para poder iniciar el tratamiento anticoagulante lo antes posible y disminuir el riesgo de posibles complicaciones³⁵. Diferentes autores y consensos recomiendan para los pacientes hospitalizados el inicio de HBPM, ajustando la dosis en función del riesgo trombotico de cada sujeto (gravidad de la enfer-

medad, edad, inmovilización, obesidad, necesidad de tratamiento anticoagulante, etc.). Asimismo, para los pacientes que estuviesen tomando tratamiento anticoagulante previo, recomiendan suspender la anticoagulación oral e iniciar el tratamiento con HBPM o heparina no fraccionada^{10,33,38,39}. Esta última recomendación se debe, fundamentalmente, al grado de gravedad y el potencial riesgo de interacciones con los fármacos antivirales (antagonistas de la vitamina K [AVK] y anticoagulantes orales de acción directa [ACOD]), así como con la dificultad de mantener la INR en rango terapéutico (AVK), aunque podría ser una alternativa razonable para pacientes estables para quienes no se esperan procedimientos invasivos, antes del alta^{33,40}.

Según las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología, al alta hospitalaria, para los pacientes que no necesiten tratamiento anticoagulante a largo plazo, se recomienda continuar con HBPM a dosis profilácticas o terapéuticas en función del riesgo trombotico, durante 7-10 días, fomentando la movilización precoz. En cambio, para los pacientes que requieran anticoagulación a largo plazo, si se va a seguir con medicación que tenga un potencial riesgo de interacciones farmacológicas relevantes, se continuará con HBPM. Sin embargo, si el paciente tomaba AVK previamente y tenía un buen control previo o tuviese una prótesis mecánica, podría continuar con AVK. No obstante, si el paciente no estuviese anticoagulado previamente, tomara ACOD anteriormente y no existiesen interacciones medicamentosas relevantes, tuviese un mal control previo de la INR con AVK o se quisiera evitar realizar los controles periódicos de la anticoagulación del INR para disminuir el riesgo de exposición a la COVID-19, se iniciaría la anticoagulación con ACOD³³.

Independientemente de su mayor facilidad de manejo, los ACOD presentan un mejor perfil de beneficio-riesgo. Así, en el clásico metanálisis de Ruff de los 4 ensayos clínicos pivotaes de los ACOD frente a la warfarina en pacientes con FA, en conjunto, los ACOD redujeron en un 19% el riesgo de ictus o embolia sistémica (RR = 0,81; IC95%, 0,73-0,91), en un 51% el riesgo de ictus hemorrágico (RR = 0,49; IC95%, 0,38-0,64), la mortalidad por cualquier causa en un 10% (RR = 0,90; IC95%, 0,85-0,95) y la hemorragia intracranial en un 52% (RR = 0,48; IC95%, 0,39-0,59) (figura 1)⁴¹.

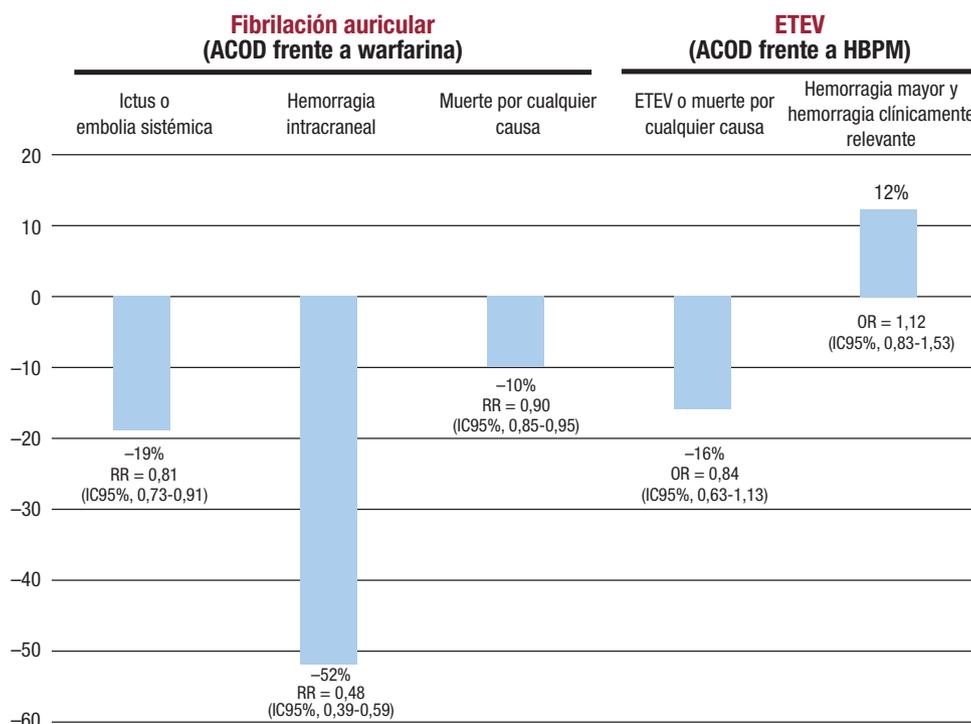


Figura 1. Eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa frente a la warfarina en pacientes con fibrilación auricular y frente a las heparinas de bajo peso molecular para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. Datos de metanálisis^{41,42}. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo.

Por otra parte, en un metanálisis realizado en pacientes ingresados por enfermedad médica en el que se analizaron los ensayos clínicos de fase III de ACOD frente a HBPM para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, el tratamiento con ACOD se asoció con una reducción no significativa del 16% en el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y muerte por cualquier causa (*odds ratio* [OR] = 0,84; IC95%, 0,63-1,13), sin un incremento significativo en el riesgo de hemorragia mayor y hemorragia clínicamente relevante (OR = 1,12; IC95%, 0,83-1,53) (figura 1)⁴².

Asimismo, en un metanálisis realizado tras el alta hospitalaria de pacientes con riesgo de tromboembolia venosa, en el que se incluyeron ensayos clínicos de fase III que comparaban el uso extendido de los ACOD al alta frente a placebo para la prevención de la tromboembolia venosa, se objetivó una reducción del 21% en el riesgo de la variable compuesta tromboembolia venosa y mortalidad (OR = 0,79; IC95%, 0,69-0,91) y un 38% en el riesgo de tromboembolia venosa sintomática no mortal (OR = 0,62; IC95%, 0,47-0,83), si bien hubo un incremento de las hemorragias mayores (OR = 1,92; IC95%, 1,35-2,73)⁴³. En el estudio MARINER, el rivaroxabán redujo significativamente el riesgo de tromboembolia venosa sintomática no mortal en un 54% (*hazard ratio* [HR] = 0,44; IC95%, 0,22-0,89) a los 45 días del alta hospitalaria⁴⁴.

Papel del rivaroxabán en la prevención de las complicaciones cardiovasculares

Numerosos ensayos clínicos y estudios en la práctica clínica demuestran el papel beneficioso del rivaroxabán en todo el espectro de la enfermedad cardiovascular, incluyendo la prevención del ictus en los pacientes con FA, la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y la reducción en el riesgo de episodios adversos cardiovasculares mayores (MACE: muerte cardiovascular, ictus o infarto de miocardio) en los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

El estudio ROCKET-AF se realizó para conocer la eficacia y la seguridad del rivaroxabán 20 mg 1 vez al día (15 mg en caso de aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min) frente a warfarina en 14.264 pacientes con FA no valvular y un alto riesgo de ictus. De hecho, el

CHADS₂ medio de los pacientes fue 3,5, claramente superior al de los ensayos clínicos con otros ACOD. Tras casi 2 años de seguimiento, el rivaroxabán fue al menos tan eficaz como la warfarina en la prevención de ictus o embolia sistémica (HR = 0,88; IC95%, 0,74-1,03; $p < 0,001$ para no inferioridad y $p = 0,12$ para superioridad en el análisis por intención de tratar; HR = 0,79; IC95%, 0,65-0,95; $p = 0,02$ para superioridad en el análisis de población de seguridad en tratamiento). En cuanto al riesgo de hemorragias, tanto las hemorragias mayores como las hemorragias clínicamente no relevantes ocurrieron de manera similar en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, en comparación con warfarina, los pacientes tratados con rivaroxabán presentaron un menor riesgo de hemorragias intracraneales (HR = 0,67; IC95%, 0,47-0,93; $p = 0,02$) y mortales (HR = 0,50; IC95%, 0,31-0,79; $p = 0,003$) (figura 2)⁴⁵. Asimismo, en los pacientes con diabetes, el rivaroxabán redujo significativamente (20%) la mortalidad cardiovascular (HR = 0,80; IC95%, 0,64-0,99) en comparación con la warfarina, cosa que no se ha objetivado con los otros ACOD⁴⁶⁻⁴⁸.

Los resultados obtenidos en el ensayo clínico ROCKET-AF se han visto confirmados en los estudios de práctica clínica habitual. Así, en un metanálisis de 27 estudios diferentes provenientes de 30 publicaciones de pacientes con FA no valvular tratados con ACOD frente a AVK, se observó una reducción significativa del 17% en el riesgo de ictus y del 34% en el riesgo de hemorragia intracraneal con rivaroxabán (figura 3)⁴⁹. Las discrepancias en la eficacia de los diferentes ACOD en la práctica real podría estar en relación con diferencias en la correcta dosificación entre los distintos ACOD en la práctica clínica^{50,51}.

El tratamiento clásico de la enfermedad tromboembólica venosa consiste en la administración de HBPM seguida de AVK. En un análisis combinado de los estudios EINSTEIN-DVT y EINSTEIN-PE, con 8.282 pacientes, en comparación con el tratamiento estándar, el rivaroxabán (15 mg 2 veces al día durante 21 días, seguidos de 20 mg 1 vez al día) tuvo una eficacia similar a la del tratamiento estándar con respecto a las recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa (HR = 0,89; IC95%, 0,66-1,19), pero con un menor riesgo de hemorragias mayores (HR = 0,54; IC95%, 0,37-0,79; $p = 0,002$). Además, estos resultados coincidieron en diferentes subgrupos de riesgo, como los pacientes frágiles o con antecedentes de cáncer (figura 4)⁵². Estos resultados también se han confirmado en los estudios en práctica clínica

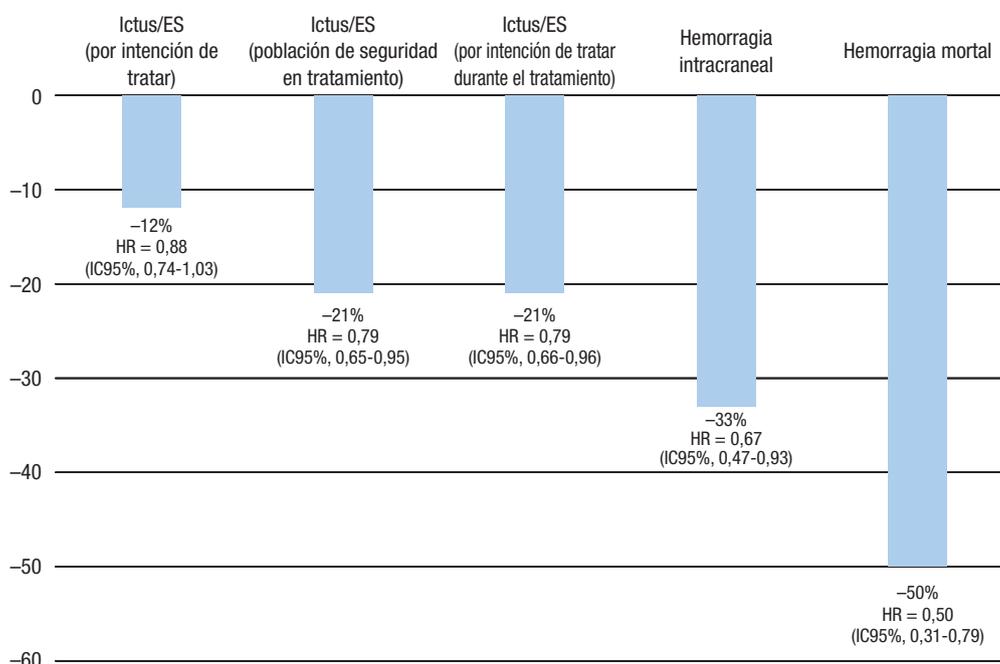


Figura 2. Eficacia y seguridad del rivaroxabán frente a la warfarina en el estudio ROCKET-AF⁴⁵. ES: embolia sistémica; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

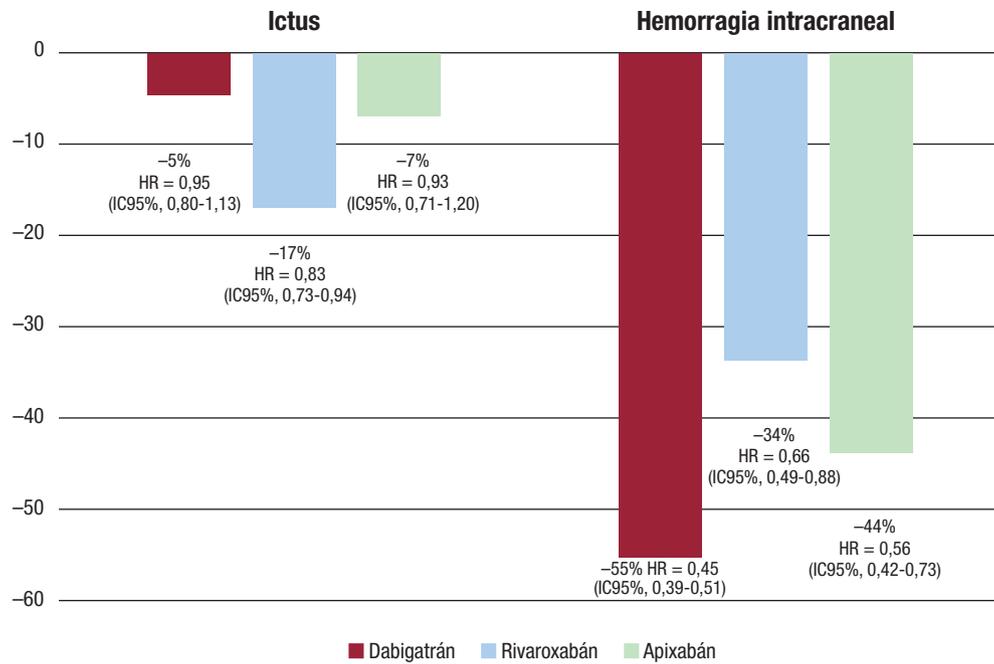


Figura 3. Riesgos de ictus y hemorragia intracranial de los anticoagulantes orales de acción directa frente a la warfarina en los pacientes de la práctica clínica. Datos metanálisis⁴⁹. HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

nica real. Así, en el registro XALIA, en el que se incluyó a 5.142 pacientes de 21 países con trombosis venosa profunda con o sin embolia de pulmón, en comparación con el tratamiento estándar, la frecuencia de hemorragia mayor fue del 0,8% en el grupo de rivaroxabán y el 2,1% en el de tratamiento estándar (HR = 0,77; IC95%, 0,40-1,50; p = 0,44), mientras que las frecuencias de recurrencia de la tromboembolia venosa fueron del 1,4 y el 2,3% respectivamente (HR = 0,91; IC95%, 0,54-1,54; p = 0,72). Asimismo se observó una tendencia a menos mortalidad entre los pacientes tratados con rivaroxabán (HR = 0,51;

IC95%, 0,24-1,07; p = 0,074)⁵³. Por lo tanto, el rivaroxabán supone una ventaja sobre el tratamiento estándar⁵⁴.

En cuanto a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, el rivaroxabán se ha estudiado tanto en el contexto agudo como en el crónico. En el estudio ATLAS ACS 2-TIMI 51, se incluyó a 15.526 pacientes con un síndrome coronario agudo reciente (los pacientes fueron incluidos en la primera semana tras el evento). Se aleatorizó a los pacientes a rivaroxabán 2,5 mg 2 veces al día, rivaroxabán 5 mg 2 veces al día o placebo añadidos al tratamiento estándar. La mitad de

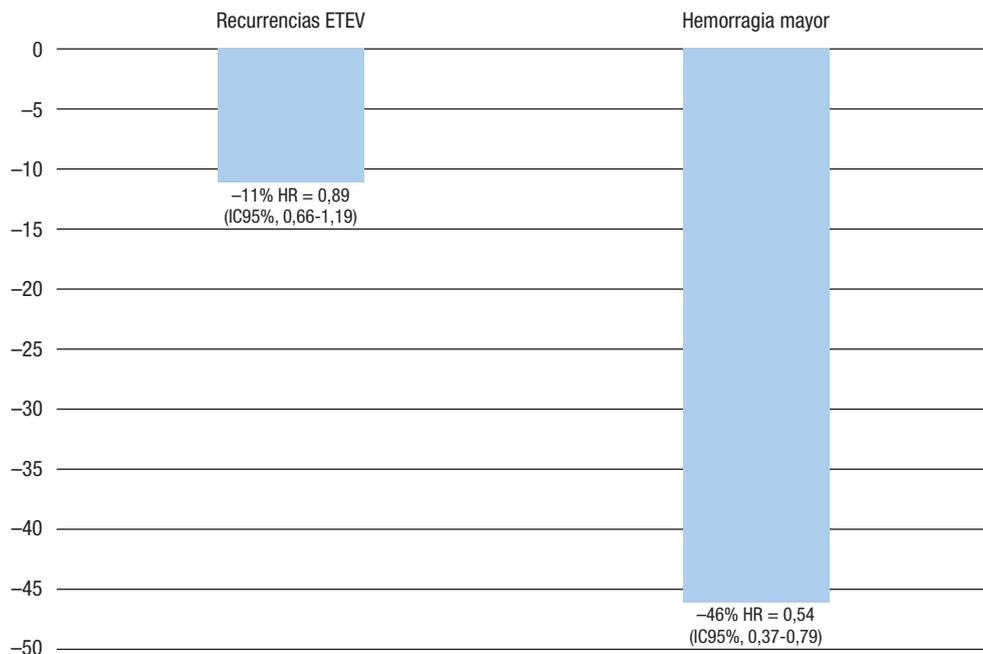


Figura 4. Eficacia y seguridad del rivaroxabán frente al tratamiento estándar en el análisis combinado de los estudios EINSTEIN-DVT y EINSTEIN-PE. Figura elaborada con datos de Prins⁵². ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

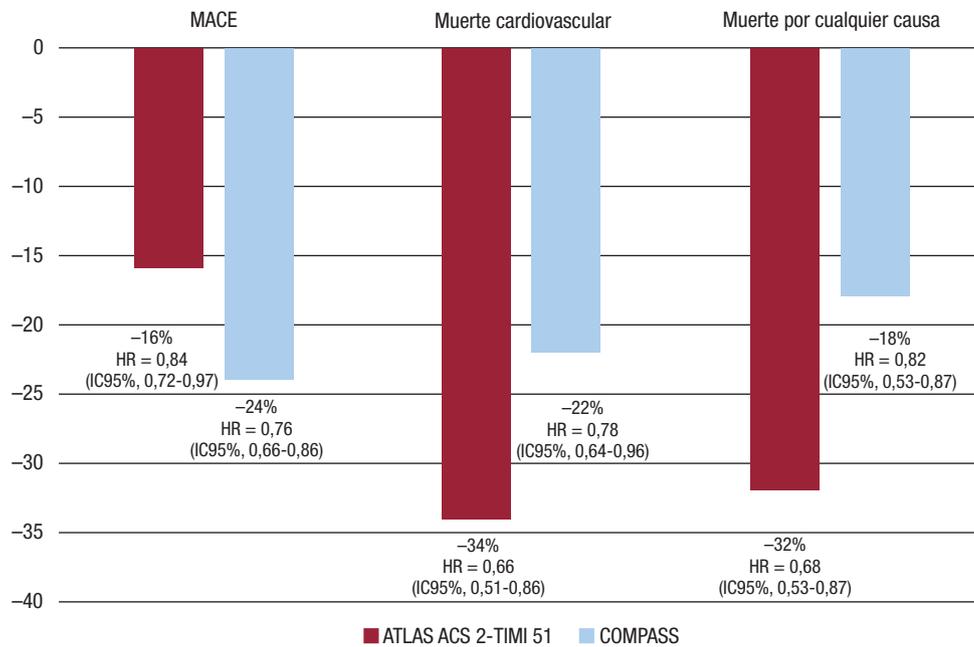


Figura 5. Eficacia del rivaroxabán 2,5 mg en los estudios ATLAS ACS 2-TIMI 51 (frente a placebo) y COMPASS (frente ácido acetilsalicílico). Figura elaborada con datos de Mega⁵⁵ y Eikelboom⁵⁶. HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores.

los pacientes habían tenido un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; el 26%, un síndrome coronario agudo sin elevación del ST y el 24%, angina inestable. Además de ácido acetilsalicílico, el 93% tomaba una tienopiridina. Tras un seguimiento medio de 13,1 meses, el tratamiento con rivaroxabán 2,5 mg redujo el riesgo de MACE en un 16% en comparación con placebo (HR = 0,84; IC95%, 0,72-0,97), el riesgo de muerte cardiovascular en un 34% (HR = 0,66; IC95%, 0,51-0,86), de muerte por cualquier causa en un 32% (HR = 0,68; IC95%, 0,53-0,87) y de trombosis del *stent* en un 35% (HR = 0,65; IC95%, 0,45-0,94) (figura 5), si bien hubo un aumento del riesgo de hemorragia mayor no relacionada con la cirugía de revascularización coronaria (HR = 3,46; IC95%, 2,08-5,77) y hemorragia intracranial (HR = 2,83; IC95%, 1,02-7,86), pero no de hemorragia mortal (HR = 0,67; IC95%, 0,24-1,89)⁵⁵.

En el estudio COMPASS se incluyó a 27.395 pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica estable (enfermedad coronaria o enfermedad arterial periférica). Se aleatorizó a los pacientes a rivaroxabán 2,5 mg 2 veces al día más ácido acetilsalicílico 100 mg/día, rivaroxabán 5 mg 2 veces al día o ácido acetilsalicílico 100 mg/día. Tras 23 meses de seguimiento (el estudio se interrumpió precozmente), en comparación con el ácido acetilsalicílico en monoterapia, la combinación de rivaroxabán más ácido acetilsalicílico redujo en un 24% el riesgo de MACE (HR = 0,76; IC95%, 0,66-0,86), el de ictus en un 42% (HR = 0,58; IC95%, 0,44-0,76), el de hospitalización cardiovascular un 8% (HR = 0,92; IC95%, 0,86-1,00), el de muerte cardiovascular un 22% (HR = 0,78; IC95%, 0,64-0,96) y el de muerte por cualquier causa un 18% (HR = 0,82; IC95%, 0,71-0,96) (figura 5). En cuanto a la seguridad, el riesgo de hemorragias mayores fue superior con la combinación de rivaroxabán y ácido acetilsalicílico que con el ácido acetilsalicílico en monoterapia (HR = 1,70; IC95%, 1,40-2,05), pero similar en cuanto a las hemorragias intracraniales (HR = 1,10; IC95%, 0,59-2,04) o mortales (HR = 1,49; IC95%, 0,67-3,33). El beneficio clínico neto (MACE, hemorragia mortal o hemorragia sintomática en órgano crítico) fue claramente superior con la combinación de rivaroxabán más ácido acetilsalicílico (HR = 0,80; IC95%, 0,70-0,91)⁵⁶. Estos resultados beneficiosos del rivaroxabán en los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica se explicaría porque en la etiopatogenia de la aterotrombosis no solo interviene la agregación plaquetaria, sino

también la cascada de la coagulación, en la que el factor X tiene un papel fundamental^{57,58}. Por lo tanto, la clave para una mayor protección cardiovascular para el paciente con enfermedad cardiovascular aterosclerótica de riesgo moderado a alto consistiría en la doble vía de inhibición mediante ácido acetilsalicílico y rivaroxabán^{59,60}. El beneficio obtenido no parece un efecto de clase de los ACO, sino que podría tratarse de un aspecto diferencial de la dosis vascular de rivaroxabán. Así, un metanálisis de 28 ensayos clínicos, con cerca de 200.000 pacientes incluidos, objetivó que los pacientes con menor riesgo de infarto de miocardio eran los tratados con rivaroxabán, seguidos de los que estaban con apixabán y edoxabán, con un mayor riesgo para los AVK y el dabigatrán⁶¹. De hecho, en un metanálisis de 9 ensayos clínicos realizados en diferentes contextos clínicos (FA, síndrome coronario agudo, prevención de trombosis venosa profunda y tratamiento de la trombosis venosa profunda/embolia pulmonar) que compararon el rivaroxabán con la enoxaparina o placebo, el rivaroxabán redujo un 18% el riesgo de infarto de miocardio (OR = 0,82; IC95%, 0,72-0,94)⁶², lo que refuerza su efecto protector en la cardiopatía isquémica. En España, el estudio EMIR (Estudio observacional para la identificación de los factores de riesgo asociados a episodios cardiovasculares Mayores en pacientes con FA no valvular tratados con Rivaroxabán) mostró que el tratamiento con rivaroxabán en sujetos con FA se asocia con bajas tasas de ictus, hemorragia mayor y episodios cardiovasculares⁶³.

Finalmente, uno de los principales motivos señalados para el cambio a HBPM para el paciente ingresado por COVID-19 son las posibles interacciones con los tratamientos antivirales, muchos de los cuales ya han sido desechados por su falta de eficacia. El rivaroxabán es sustrato de la P-gp y se metaboliza aproximadamente en un 18% por el CYP3A4 (≈18%)⁶⁴, lo que hace que el riesgo de interacciones potencialmente significativas con los fármacos que actualmente se prescriben sea bajo en el caso de tocilizumab o inexistente en el caso del remdesivir (tabla 2)⁶⁵.

En consecuencia, si bien es cierto que falta evidencia clínica sólida sobre la seguridad en los pacientes ingresados por COVID-19, en general, se podría afirmar que, salvo que se empleara alguno de los fármacos con interacciones significativas, el rivaroxabán podría prescribirse como tratamiento anticoagulante de manera segura.

Tabla 2

Interacciones del rivaroxabán con posibles tratamientos anti-COVID-19

Interacción potente (no se recomienda la administración simultánea)	Atazanavir y lopinavir/ritonavir (potentes inhibidores de CYP3A4 y Pgp)
Interacción potencial (monitorización adicional)	Dexametasona
Interacción débil (no se necesita ajuste de dosis)	Anakinra, azitromicina, canakinumab, cloroquina, hidroxiclороquina, sarilumab y tocilizumab
No interacción significativa	Baricitinib, favipiravir, hidrocortisona (oral o intravenosa), interferón beta, ivermectin, nitazoxanida, plasma convaleciente, remdesivir, ribavirina y ruxolitinib

Tabla elaborada con datos del informe del Liverpool Drug Interactions Group⁶⁵

CONCLUSIONES

Las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con COVID-19 son frecuentes, sobre todo los más graves. Entre las complicaciones cardiovasculares se incluyen el síndrome coronario agudo, la FA y las complicaciones tromboembólicas. En consecuencia, dada la dimensión de la pandemia, es necesario ser más eficientes en la prevención de la trombosis. En este contexto, el rivaroxabán se ha demostrado eficaz y seguro en todo el espectro de la enfermedad cardiovascular (FA, enfermedad tromboembólica venosa y enfermedad cardiovascular aterosclerótica), por lo que es una buena alternativa para la prevención de las complicaciones trombóticas y cardiovasculares en la época COVID-19.

CONFLICTO DE INTERESES

I. Fernández Lozano ha participado en estudios clínicos patrocinados por Medtronic, Abbott y Biotronik, ha participado en un comité asesor de Bayer durante 2020 y tiene becas para *fellows* patrocinadas por la SEC y la Fundación Interhospitalaria para la Investigación Cardiovascular.

Á. Cequier Fillat ha recibido becas o Ayudas Institucionales para Investigación de Abbott Vascular, Biomcom Spain, Biosensors International, Boston Scientific, Cordis, Medtronic, Orbus Neich y Sociedad Española de Cardiología, y honorarios por conferencias/consultorías de Abbott Vascular, AstraZeneca, Amgen, Bayer, Biosensors International, Biotronik, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ferrer International, Medtronic, Sanofi y Terumo.

V. Expósito García no declara conflictos de intereses en relación con este artículo.

J. Masjuan ha recibido honorarios por asesorías y conferencias con Bayer, Pfizer, BMS, Daiichi Sankyo y Boehringer Ingelheim.

I. Roldán Rabadán ha recibido honorarios por consultoría de Bayer y Boehringer Ingelheim y por ponencia de Bayer, BMS-Pfizer, Daiichi-Sankyo Boehringer Ingelheim y AstraZeneca.

R. Freixa-Pamias ha recibido honorarios por ponencias de Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo y Pfizer-BMS.

A. I. Pérez Cabeza ha recibido honorarios como asesor para Daiichi Sankyo, Bayer Hispania y Boehringer Ingelheim.

A. Valle Muñoz ha recibido honorarios por ponencias de Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo y Pfizer-BMS.

C. Suárez ha recibido honorarios como ponente y/o asesoramiento de Bayer, Pfizer/BMS y Daiichi Sankyo.

AGRADECIMIENTOS

Content Ed Net (Madrid) proporcionó asistencia editorial en la redacción de este manuscrito, con financiación de Bayer Hispania.

BIBLIOGRAFÍA

- Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020;50 Suppl 1-1: 563-570.
- Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: an update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative Chinese-Western Medicine for the management of 2019 novel coronavirus disease. *Am J Chinese Med.* 2020;48:737-762.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-1062.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1-8.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844-847.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323:1775-1776.
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1995-2002.
- European Society of Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. 2020. Disponible en: https://www.escardio.org/static_file/ESCcardio/Education-General/Topic%20pages/Covid-19/ESC%20Guidance%20Document/ESC-Guidance-COVID-19-Pandemic.pdf. Consultado 16 Feb 2021.
- Susen S, Tacquard CA, Godon A, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care.* 2020;24:364.
- Cattaneo M, Bertinato EM, Birocchi S, et al. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? *Thromb Haemost.* 2020;120:1230-1232.
- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7:e438-e440.
- Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147.
- Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* 2020;192:152-160.
- Russo V, Rago A, Carbone A, et al. Atrial Fibrillation in COVID-19: From epidemiological association to pharmacological implications. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;76:138-145.
- Khiali S, Khani E, Entezari-Maleki T. A Comprehensive review on tocilizumab in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Clin Pharmacol.* 2020;60: 1131-1146.
- Zhou X, Dudley SC Jr. Evidence for inflammation as a driver of atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:62.
- Purohit A, Rokita AG, Guan X, et al. Oxidized Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. *Circulation.* 2013;128:1748-1757.
- Yao C, Veleva T, Scott L Jr, et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation. *Circulation.* 2018;138:2227-2242.
- Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation.* 2020;141:1903-1914.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395:1033-1034.
- Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, et al.; Critical Covid-19 France Investigators. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J.* 2020;41:3058-3068.
- Prieto-Lobato A, Ramos-Martínez R, Vallejo-Calcerrada N, Corbi-Pascual M, Córdoba-Soriano JG. A case series of stent thrombosis during the COVID-19 pandemic. *JACC Case Rep.* 2020;2:1291-1296.
- Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez B, Ojeda S, et al. Impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la actividad asistencial en cardiología intervencionista en España. *REC Interv Cardiol.* 2020;2:82-89.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-1069.
- Lazzerini PE, Boutjdir M, Capecci PL. COVID-19, arrhythmic risk, and inflammation: mind the gap! *Circulation.* 2020;142:7-9.
- Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020;1-8.
- Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020;17:1439-1444.
- Vila-Córcoles Á, Ochoa-Gondar O, Torrente-Fraga C, et al. Evaluación de la incidencia y perfil de riesgo de COVID-19 según comorbilidad previa en adultos ≥ 50 años del área de Tarragona. *Rev Esp Salud Publica.* 2020;94:e202006065.
- Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J.* 2020;41:1821-1829.
- Holt A, Gislason GH, Schou M, et al. New-onset atrial fibrillation: incidence, characteristics, and related events following a national COVID-19 lockdown of 5.6 million people. *Eur Heart J.* 2020;41:3072-3079.

32. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for drug interactions on QTc in exploratory COVID-19 treatment. *Circulation*. 2020;141:e906-e907.
33. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:749-757.
34. Sociedad Española de Cardiología. InterAAPP. Disponible en: <https://secardiologia.es/publicaciones/apps/11508-interaapp> Consultado 23 Feb 2021.
35. Miesbach W, Makris M. COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620938149.
36. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46:1089-1098.
37. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1094-1099.
38. Poli D, Tosetto A, Palareti G, et al. Managing anticoagulation in the COVID-19 era between lockdown and reopening phases. *Intern Emerg Med*. 2020;15:783-786.
39. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Intern Emerg Med*. 2020;15:751-753.
40. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1320-1323.
41. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, 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;383:955-962.
42. Bhalla V, Abdel-Latif A, Bhalla M, Ziada K, Williams MV, Smyth SS. Meta-analysis comparing the efficacy, safety, and cost-benefit of direct acting oral anticoagulants versus enoxaparin thromboprophylaxis to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *Am J Cardiol*. 2018;122:1236-1243.
43. Bhalla V, Lamping OF, Abdel-Latif A, Bhalla M, Ziada K, Smyth SS. Contemporary meta-analysis of extended direct-acting oral anticoagulant thromboprophylaxis to prevent venous thromboembolism. *Am J Med*. 2020;133:1074-1081.
44. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al.; MARINER Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *N Engl J Med*. 2018;379:1118-1127.
45. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
46. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the rivaroxaban once-daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF trial). *Am Heart J*. 2015;170:675-682.
47. Patti G, Di Gioia G, Cavallari I, Nenna A. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of phase III randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33.
48. Plitt A, Ruff CT, Goudev A, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with diabetes mellitus in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiol*. 2020;304:185-191.
49. Escobar C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, Martínez-Zapata MJ. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular de la práctica clínica: revisión sistemática y metanálisis. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:305-316.
50. Suárez Fernández C, Mostaza JM, Castilla Guerra L, et al. Seguimiento de las recomendaciones del Informe de Posicionamiento Terapéutico sobre el tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes ancianos con fibrilación auricular. Estudio ESPARTA. *Med Clin (Barc)*. 2018;151:8-15.
51. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, et al. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: results from ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc*. 2018;7.
52. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al.; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*. 2013;11:21.
53. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol*. 2016;3:e12-21.
54. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41:543-603.
55. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19.
56. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-1330.
57. Frangogiannis NG. Pathophysiology of myocardial infarction. *Comp Physiol*. 2015;5:1841-1875.
58. Vogel B, Claessen BE, Arnold SV, et al. ST-segment elevation myocardial infarction. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:39.
59. Coppens M, Weitz JI, Eikelboom JWA. Synergy of dual pathway inhibition in chronic cardiovascular disease. *Circ Res*. 2019;124:416-425.
60. Ramacciotti E, Weitz JI. Rivaroxaban plus aspirin for cardiovascular protection: rationale for the vascular dose and dual pathway inhibition. *Thromb Res*. 2019;184:44-49.
61. Kupó P, Szakács Z, Solymár M, et al. Direct anticoagulants and risk of myocardial infarction, a multiple treatment network meta-analysis. *Angiology*. 2020;71:27-37.
62. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis*. 2013;24:628-635.
63. Marín Ortuño F, Rivera Caravaca JM, Anguita Sánchez M, et al. Seguridad y eficacia de rivaroxaban en pacientes con fibrilación auricular: una comparación de los estudios EMIR y XANTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72 Supl 1:584.A6003-48.
64. European Medicines Agency (EMA). Xarelto, Summary of product characteristics. 2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xareltoepar-product-information_en.pdf. Consultado 16 Feb 2021.
65. Liverpool Drug Interactions Group, University of Liverpool. COVID-19 Drug Interactions. 2020. Disponible en: www.covid19-druginteractions.org. Consultado 16 Feb 2021.