

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

# Prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular. Mejorar la protección en la era de la COVID-19

Jaime Masjuan Vallejo<sup>a,\*</sup>, Ángel Cequier Fillat<sup>b</sup>, Víctor Expósito García<sup>c</sup>, Carmen Suárez Fernández<sup>d</sup>, Inmaculada Roldán Rabadán<sup>e</sup>, Román Freixa-Pamias<sup>f</sup>, Alejandro Isidoro Pérez Cabeza<sup>g</sup>, Alfonso Valle Muñoz<sup>h</sup> e Ignacio Fernández Lozano<sup>i</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, IRYCIS, Madrid, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitari de Bellvitge, Universidad de Barcelona, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Cantabria, España

<sup>d</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

<sup>e</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Madrid, España

<sup>f</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

<sup>g</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>h</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Marina Salud, Dénia, Alicante, España

<sup>i</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

### Palabras clave:

Antagonistas de la vitamina K  
Anticoagulación  
Anticoagulantes orales de acción directa  
COVID-19  
Fibrilación auricular  
Ictus

### RESUMEN

La fibrilación auricular aumenta hasta en 5 veces el riesgo de ictus. Los ictus cardioembólicos habitualmente son más graves y tienen altas tasas de recurrencias y discapacidad permanente en comparación con los ictus de otras etiologías. En consecuencia, la reducción del riesgo de ictus mediante una adecuada anticoagulación es uno de los principales objetivos en el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular. Los antagonistas de la vitamina K han sido ampliamente superados por los anticoagulantes orales de acción directa, ya que tanto los resultados de los ensayos clínicos como los de los estudios de práctica clínica y, últimamente, estudios poblacionales han demostrado que los anticoagulantes orales de acción directa tienen mayores eficacia (menos ictus y muerte) y seguridad (menos hemorragias intracraneales) que los antagonistas de la vitamina K. Además, durante la pandemia de COVID-19, el empleo preferente de anticoagulantes orales de acción directa frente a los antagonistas de la vitamina K constituye una estrategia clave para garantizar una calidad óptima de la anticoagulación y una mejor protección del paciente contra el SARS-CoV-2, al no precisarse control de la razón internacional normalizada.

## Stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Improving protection in the COVID-19 era

### ABSTRACT

Atrial fibrillation is associated with up to a five-fold increase in the risk of stroke. Cardioembolic stroke is usually more severe than other types of stroke and has higher rates of recurrence and permanent disability. Consequently, reducing the risk of stroke through adequate anticoagulation is one of the main goals of treatment in patients with atrial fibrillation. Vitamin K antagonists have been largely superseded by direct oral anticoagulants because the results of clinical trials, real-life studies and, recently, population studies have all demonstrated that direct oral anticoagulants are more effective (i.e. the risk of stroke and death is lower) and safer (i.e. the risk of intracranial hemorrhage is lower) than vitamin K antagonists. In addition, COVID-19 pandemic, the preferential use of direct oral anticoagulants instead of vitamin K antagonists has been a key strategy for ensuring that the quality of anticoagulation is optimal and that patients are better protected against SARS-CoV-2 infection, as no international normalized ratio control is required.

### Keywords:

Vitamin K antagonists  
Anticoagulation  
Direct oral anticoagulants  
COVID-19  
Atrial fibrillation  
Stroke

\*Autor para correspondencia: Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, carretera M-607 km 9,100, 28034 Madrid, España  
Correo electrónico: jaime.masjuan@salud.madrid.org (J. Masjuan).

## Abreviaturas

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa  
 AVK: antagonistas de la vitamina K  
 FA: fibrilación auricular

## INTRODUCCIÓN

Se estima que la actual prevalencia de fibrilación auricular (FA) en la población adulta es de aproximadamente un 2-4%, si bien se espera un aumento de 2-3 veces en los próximos años, debido a la mayor longevidad de la población<sup>1-3</sup>.

La FA aumenta en 1,5-3,5 veces la mortalidad y en 5 veces el riesgo de ictus, y es la causa de un 20-30% de los ictus isquémicos y al menos el 10% de los ictus criptogénicos<sup>1,4,5</sup>. Además, los ictus cardioembólicos habitualmente son más graves que los ictus de otras etiologías y tienen altas tasas de recurrencias y discapacidad permanente<sup>1,6,7</sup>. Asimismo, la FA aumenta el riesgo de demencia<sup>8</sup> y en la mayoría de los pacientes existe un deterioro de la clase funcional<sup>9</sup>. Se estima que aproximadamente el 30% de los pacientes con FA presentan al menos una hospitalización al año y el 10%, al menos 2. De hecho, los pacientes con FA tienen el doble de riesgo de hospitalización, sobre todo por causa cardiovascular, que los sujetos sin FA<sup>10,11</sup>. En la figura 1 se resumen las complicaciones más frecuentes asociadas con la FA<sup>1-16</sup>.

En consecuencia, el tratamiento del paciente con FA exige una atención integral en la que tratar las diferentes comorbilidades y la anticoagulación son fundamentales para reducir la morbilidad y mejorar el pronóstico<sup>1,17</sup>. La última guía europea de FA de 2020 recomienda la anticoagulación, salvo contraindicación, para varones y mujeres con  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$  y  $\geq 3$  respectivamente (recomendación de clase I A), y debería considerarse en caso de  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} 1$  y 2 (recomendación de clase IIa B)<sup>1</sup>. Considerando que en España aproximadamente el 86% de los pacientes con FA tienen un  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$

$\geq 2$  y el 12%, un  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  de 1<sup>18</sup>, prácticamente todos los pacientes con FA debería estar anticoagulados.

## ¿QUÉ DICEN LOS ENSAYOS CLÍNICOS?

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) se han empleado durante décadas para disminuir el riesgo de complicaciones tromboembólicas en los pacientes con FA. En el clásico metanálisis de Hart, en comparación con el control (6 ensayos clínicos, con 2.900 sujetos), la warfarina se asoció con una reducción del 64% en el riesgo de ictus, con un incremento en el riesgo absoluto de hemorragia extracraneal  $\leq 0,3\%$  por año<sup>19</sup>. Aunque los AVK tienen varias limitaciones (múltiples interacciones con otros fármacos y alimentos, lento inicio y final de acción, etc.), el principal problema con los AVK es la dificultad en mantener la razón internacional normalizada (INR) en rango terapéutico estable en una alta proporción de sujetos, debido a la respuesta impredecible de los AVK y la ventana terapéutica estrecha<sup>20,21</sup>. De hecho, diversos estudios realizados en España muestran que, independientemente de dónde se atienda a los pacientes, en el 40-55% de los casos hay mal control de la INR (figura 2)<sup>22-28</sup>. Esto tiene una gran importancia, ya que el mal control de la anticoagulación se asocia con un mayor riesgo de episodios adversos. Así, se ha observado que para que los AVK logren una eficacia adecuada para reducir el riesgo de ictus, el control de INR tendría que ser  $> 70\%$ <sup>29</sup>. Sin embargo, un tiempo en rango terapéutico  $\geq 70\%$  inicial tiene un limitado valor pronóstico a largo plazo<sup>30</sup>. Datos del estudio GARFIELD-AF muestran que los pacientes con un mal control de INR tienen un mayor riesgo de ictus, hemorragias y muerte por cualquier causa<sup>31</sup>. En un reciente estudio español se objetivó que, por cada punto de caída del tiempo en rango terapéutico, aumentaba un 2% la mortalidad por cualquier causa<sup>32</sup>.

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) no solo proporcionan una anticoagulación lineal y predecible, sin altibajos, lo que hace que no se necesiten controles periódicos de la anticoagulación ni ajustes frecuentes de dosis<sup>33</sup>, sino que en conjunto tienen una mayor eficacia en la prevención de las complicaciones tromboembólicas, junto con un menor riesgo de hemorragias intracraneales, lo que

### Ictus o ataque isquémico transitorio

- Mayor riesgo en pacientes con FA (hasta 5 veces, aunque el riesgo varía en función de la edad y las comorbilidades)
- Ictus asociado con la FA (frente a sin FA):
  - Mayor mortalidad.
  - Mayor grado de discapacidad.
  - Mayor riesgo de recurrencias
  - Hospitalizaciones más prolongadas y con mayor riesgo de complicaciones

### Mortalidad

- En general, el riesgo se duplica (frente a no tener FA)
- Mayor riesgo de:
  - Mortalidad cardiovascular (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, ictus)
  - Mortalidad no cardiovascular

### Deterioro cognitivo

- Asociado con ictus o no

## Fibrilación auricular

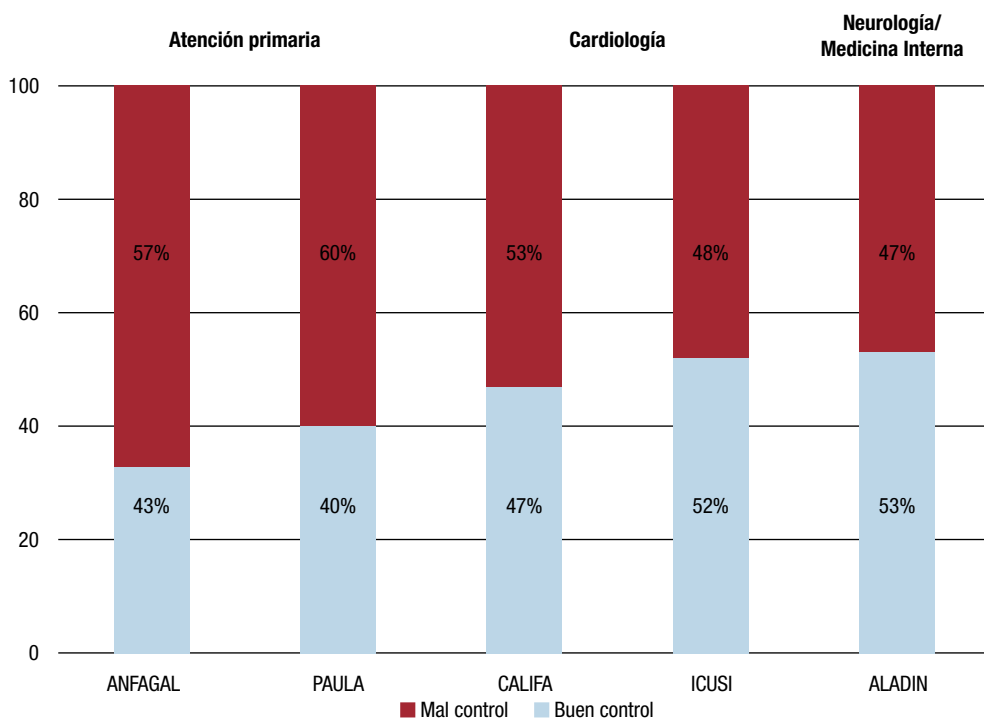
### Comorbilidades

- Mayor riesgo de infarto de miocardio (el doble)
- Mayor riesgo de insuficiencia cardíaca (hasta 4 veces).
- Mayor riesgo de hospitalizaciones:
  - Cardiovascular
  - No cardiovascular
  - Relacionadas con el tratamiento (hemorragias, etc.)

### Impacto social/laboral/personal

- Deterioro de la clase funcional.
- Síndrome depresivo
- Deterioro social y laboral (propio paciente y entorno)

Figura 1. Complicaciones asociadas con la fibrilación auricular. Figura elaborada con datos de las referencias<sup>1-16</sup>. FA: fibrilación auricular.

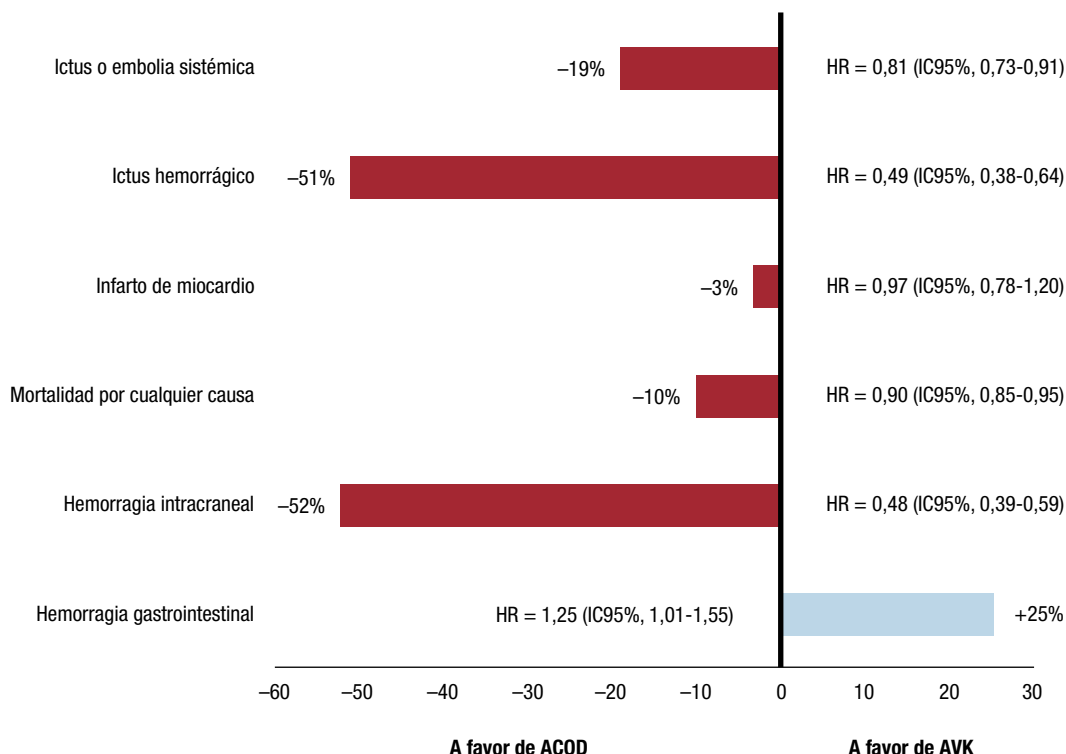


**Figura 2.** Grado de control de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España. Figura elaborada con datos de Cinza-Sanjurjo<sup>22</sup>, Barrios<sup>23</sup>, Anguita Sánchez<sup>24</sup>, Benezit-Mazuecos<sup>25</sup> y Contreras Muruaga<sup>26</sup>.

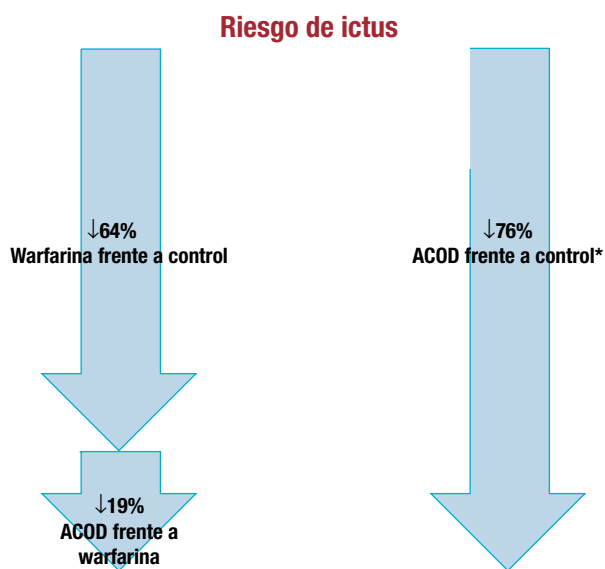
se traduce en una menor mortalidad que con los AVK (figura 3 y figura 4)<sup>19,34</sup>. Estos resultados provienen de la combinación de los 4 ensayos clínicos pivotaes. Sin embargo, aunque estos son los datos generales de los ACOD frente a la warfarina, los resultados de los diferentes ensayos clínicos no son comparables entre sí, ya que el perfil clínico de los pacientes incluidos en cada estudio es diferente; el ROCKET-AF

es el ensayo clínico que incluyó a los sujetos con más riesgos tromboembólico y hemorrágico y, por lo tanto, el que aporta información en la situación de más riesgo (figura 5)<sup>35-38</sup>.

El estudio ROCKET-AF incluyó a 14.264 pacientes con FA no valvular y alto riesgo de ictus (CHADS<sub>2</sub> medio, 3,5). En cuanto a la reducción del riesgo de ictus o embolia sistémica, el rivaroxabán fue no inferior



**Figura 3.** Eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa frente a la warfarina. Metanálisis de ensayos clínicos. Figura elaborada con datos de Ruff<sup>34</sup>. HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K.



**Figura 4.** Reducción del riesgo de ictus con los anticoagulantes orales. Figura elaborada con datos de Hart<sup>19</sup> y Ruff<sup>24</sup>. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa. \*Estimación frente a control.

a la warfarina en el análisis por intención de tratar y superior tanto en el análisis de población de seguridad en tratamiento (*hazard ratio* [HR] = 0,79; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,65-0,95), como en el análisis por protocolo durante el tratamiento (HR = 0,79; IC95%, 0,66-0,96). Es decir, que en los pacientes que tomaban la medicación anticoagulante, el rivaroxabán fue superior a la warfarina en la prevención de las complicaciones tromboembólicas en los pacientes con FA. En cuanto a las hemorragias, los pacientes tratados con rivaroxabán tuvieron menos 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), sin diferencias en las hemorragias mayores o la variable

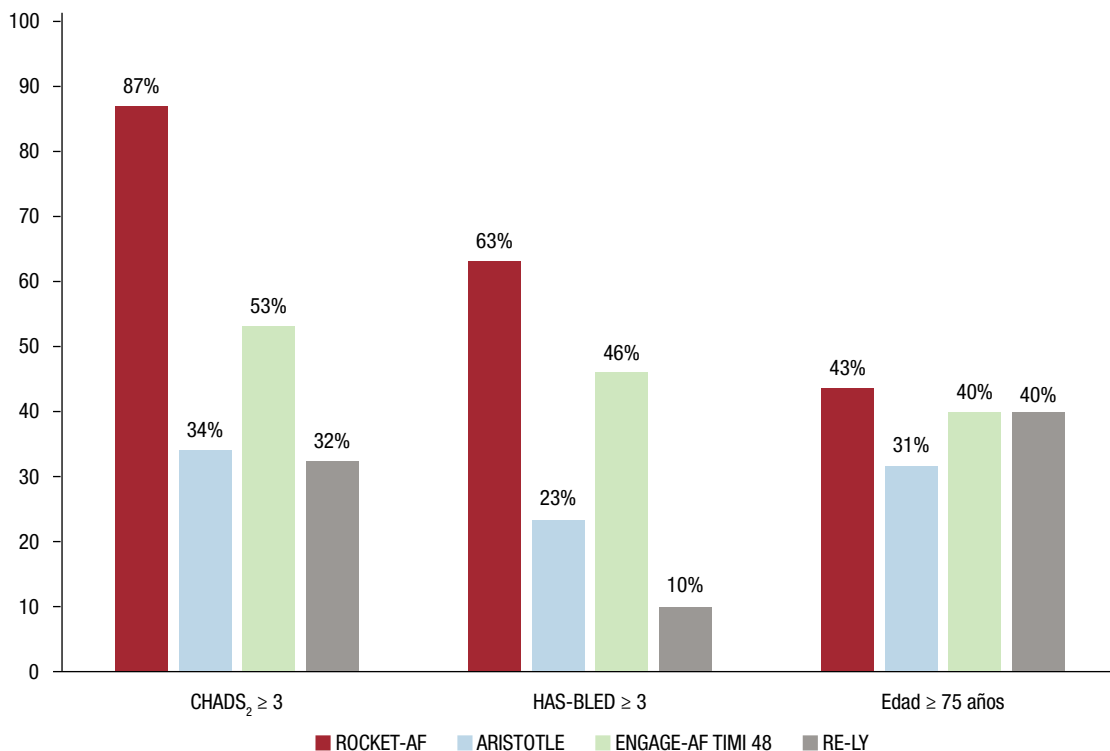
combinada de hemorragias mayores y no mayores clínicamente relevantes<sup>35</sup>.

En resumen, los ensayos clínicos demuestran que, en los pacientes con FA, los anticoagulantes son el tratamiento de elección para disminuir el riesgo de ictus y, de estos, los ACOD son superiores a los AVK y el actual tratamiento de elección, como indican las diferentes guías de práctica clínica, incluida la última guía europea de práctica clínica en FA<sup>1,39,40</sup>.

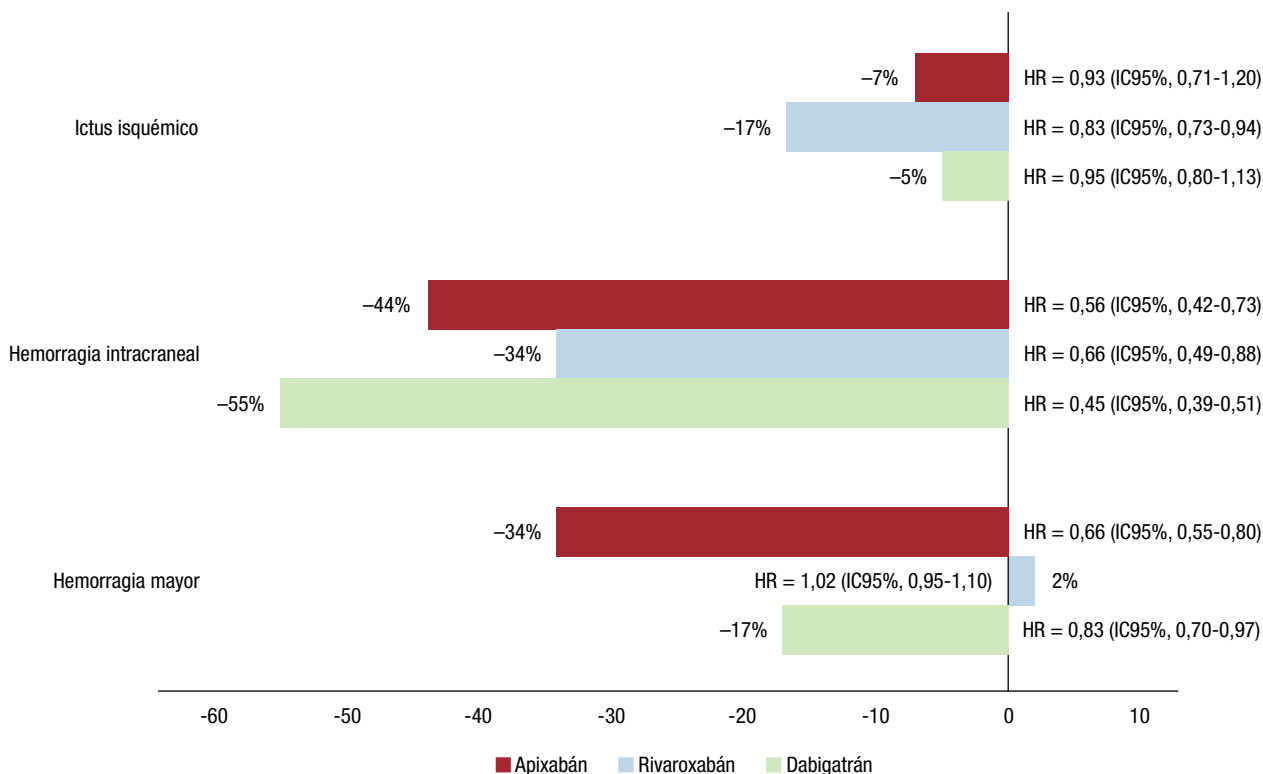
### ¿QUÉ DICEN LOS ESTUDIOS DE LA PRÁCTICA CLÍNICA?

Los estudios de la práctica clínica permiten trasladar la información proveniente de los ensayos clínicos a los pacientes habituales<sup>20</sup>. En el caso de los AVK, recientemente se ha publicado el estudio ANZEN, en el que participaron 171 servicios de cardiología de toda España. En este estudio, mientras que solo el 34% de los pacientes tenían un control adecuado de INR, los cardiólogos consideraron que el 64% de sus pacientes tenían un buen control de la anticoagulación<sup>41</sup>. Estos datos indican que en la práctica clínica hay una percepción inadecuada del control real de los pacientes tratados con AVK, lo que explicaría en parte la gran inercia terapéutica que existe en España con los pacientes anticoagulados con AVK<sup>42</sup>.

Con respecto a los ACOD, en los últimos años se han publicado numerosos estudios de práctica clínica con todos ellos<sup>43</sup>. Así, por ejemplo, en un análisis retrospectivo de pacientes ancianos de Medicare que iniciaron tratamiento con dabigatrán (el 84% con dabigatrán 150 mg/12 hs, el 16% con dabigatrán 75 mg/12 hs) o warfarina, el dabigatrán redujo significativamente el riesgo de ictus isquémico en un 20% (HR = 0,80; IC95%, 0,67-0,96), el de hemorragia intracraneal en un 66% (HR = 0,34; IC95%, 0,26-0,46) y el de muerte en un 14% (HR = 0,86; IC95%, 0,77-0,96), pero con un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal (HR = 1,28; IC95%, 1,14-1,44)<sup>44</sup>. En otro estudio retrospectivo realizado en pacientes de atención primaria en Alemania que comenzaban tratamiento con rivaroxabán o AVK, el rivaroxabán redujo significativamente la variable combinada de tiempo hasta ictus isquémico, ataque isquémico transitorio, hemorragia cerebral,



**Figura 5.** Edad y riesgos tromboembólico y hemorrágico de los ensayos clínicos pivotaes de los anticoagulantes orales de acción directa frente a warfarina. Figura elaborada con datos de Patel<sup>35</sup>, Granger<sup>36</sup>, Giugliano<sup>37</sup> y Connolly<sup>38</sup>.



**Figura 6.** Riesgos de ictus isquémico, hemorragia intracraneal y hemorragia mayor de los anticoagulantes orales de acción directa frente a los antagonistas de la vitamina K. Metanálisis de datos de la práctica clínica. Figura elaborada con datos de Escobar<sup>53</sup>. HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

otra hemorragia intracraneal no traumática e infarto de miocardio en el año previo a iniciar el tratamiento (1,97 frente a 3,68 episodios/100 pacientes-año)<sup>45</sup>. En otro análisis retrospectivo de base de datos de Estados Unidos de pacientes que iniciaron tratamiento con apixabán o warfarina, el apixabán se asoció con un menor riesgo de ictus o embolia sistémica (HR = 0,67; IC95%, 0,59-0,76) y de hemorragias mayores (HR = 0,60; IC95%, 0,54-0,65)<sup>46</sup>. En otro trabajo que analizó la base de datos del MarketScan, que incluyó a pacientes con FA y antecedentes de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio que iniciaron tratamiento anticoagulante, mientras que frente a la warfarina apixabán y dabigatrán no redujeron el riesgo de la variable combinada de ictus isquémico y hemorragia intracraneal (HR = 0,70; IC95%, 0,33-1,48 y HR = 0,53; IC95%, 0,26-1,07 respectivamente), el rivaroxabán la redujo significativamente en un 55% (HR = 0,45; IC95%, 0,29-0,72). Ninguno de los 3 ACOD mostró diferencias significativas frente a warfarina en cuanto al riesgo de hemorragias mayores<sup>47</sup>. Actualmente está en marcha el registro ETNA-AF, en el que se analiza la efectividad y la seguridad del edoxabán en la práctica clínica, con un seguimiento de hasta 4 años. Los pacientes incluidos en este registro muestran que el edoxabán se está empleando en pacientes ancianos y con comorbilidades<sup>48,49</sup>. Es importante destacar que, en comparación con el estudio ROCKET-AF, los pacientes con FA tratados con rivaroxabán en la práctica clínica muestran menores tasas de hemo-

rragias mayores, intracraneales y mortales, posiblemente por el mejor perfil de riesgo de los sujetos de la práctica real (tabla 1)<sup>35,50-52</sup>.

Aunque en general los estudios en la práctica clínica muestran que los resultados de los ACOD coinciden con los de los ensayos clínicos pivotaes, lo cierto es que, cuando se analizan de manera conjunta, los ACOD podrían no mostrar la misma efectividad en la práctica clínica (figura 6)<sup>53</sup>, lo que pudiera estar en relación principalmente con que en ocasiones los ACOD no se dosifican adecuadamente de acuerdo con el perfil clínico de los pacientes<sup>54-56</sup>. Esto es muy relevante, ya que, como demuestran datos recientes del registro GARFIELD-AF en pacientes con nuevo diagnóstico de FA, de los pacientes que recibieron ACOD, el 72,9% recibió las dosis recomendadas, el 23,2% estaba infradosificado y el 3,8%, sobredosificado. En comparación con la dosis adecuada, tomar una dosis no adecuada (sobredosificados e infradosificados) se asoció con un mayor riesgo de muerte por cualquier causa (HR = 1,24; IC95%, 1,04-1,48; HR = 1,25; IC95%, 1,04-1,50 para la infradosificación y HR = 1,19; IC95%, 0,83-1,71 para la sobredosificación) tras 2 años de seguimiento. El exceso de mortalidad se debió mayoritariamente a la mortalidad de causa cardiovascular, principalmente la insuficiencia cardíaca y el infarto de miocardio<sup>57</sup>. En este sentido, es importante destacar que en general, en comparación con los AVK, los ACOD disminuyen la mortalidad cardiovascular<sup>58</sup>, pero de los diferentes ACOD, el rivaroxabán sería el que se asocia con una mayor reducción del riesgo de infarto de miocardio<sup>59</sup>.

**Tabla 1**

Tasas anuales\* de hemorragias en el estudio ROCKET-AF y varios registros de práctica clínica habitual de pacientes tratados con rivaroxabán

	ROCKET-AF (warfarina)	ROCKET-AF (rivaroxabán)	Departamento de Defensa de Estados Unidos	Registro Dresden NOAC	XANTUS
Hemorragia mayor	3,4	3,6	2,9	3,1	2,1
Hemorragia intracraneal	0,7	0,5	0,2	--	0,4
Hemorragia mortal	0,5	0,2	0,1	0,15	0,2

\*Cada 100 pacientes-año.

Tabla elaborada con datos de Patel<sup>35</sup>, Camm<sup>50</sup>, Tamayo<sup>51</sup> y Beyer-Westendorf<sup>62</sup>.

### ¿QUÉ DICEN LOS ESTUDIOS POBLACIONALES?

En los últimos años se han publicado diferentes estudios poblacionales que han analizado los cambios en el patrón de prescripción del tratamiento antitrombótico y la incidencia de ictus.

En un trabajo realizado en Alemania en 601.261 pacientes con FA entre 2011 y 2016, el empleo de anticoagulantes orales aumentó del 42 al 61%, principalmente por una mayor prescripción de ACOD. Durante este periodo, la incidencia de ictus disminuyó en un 24%, sobre todo debido a los ictus isquémicos, sin un cambio significativo en el riesgo de hemorragias mayores<sup>60</sup>. En otro trabajo realizado en Inglaterra entre 2006 y 2016, la prevalencia de FA conocida aumentó del 1,29 al 1,71%. Aunque las hospitalizaciones por ictus relacionados con FA aumentaron entre 2006 y 2011 (de 80 a 98 episodios/semana cada 100.000 pacientes con FA), hubo un descenso entre 2011 y 2016 (86 episodios/semana cada 100.000 pacientes con FA). En pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2, el tratamiento anticoagulante aumentó del 48,0 al 78,6%, con incremento más llamativo durante el segundo periodo (el 4,8% entre 2006 y 2011 y el 25,8% entre 2011 y 2016)<sup>61</sup>. En un trabajo realizado en Estocolmo, Suecia, entre 2012 y 2017, hubo un incremento de los pacientes con FA diagnosticada, tanto por el aumento de edad de la población como por una mayor concienciación de los profesionales sanitarios y mejores métodos de detección. Durante este periodo, hubo un aumento en la prescripción de anticoagulantes orales (del 51,6 al 73,8%), con un aumento importante de los ACOD (del 0,4 al 34,4%). En este tiempo, mientras que la incidencia de ictus disminuyó significativamente (del 2,01 al 1,17%; RR = 0,58; IC95%, 0,52-0,65), no se modificó la incidencia de hemorragias mayores<sup>62</sup>. En Italia, entre 2012 y 2015, el número de casos de FA aumentó de 4,0 a 4,4/1.000 habitantes. Durante este periodo, las hospitalizaciones por ictus isquémico disminuyeron de 21,3 a 14,7/1.000 pacientes con FA (RR = -31%; IC95%, -18 a -41%), así como los ingresos por ictus hemorrágicos del 6,5 al 4,1%. Asimismo, se objetivó un incremento en el empleo de anticoagulantes orales del 14% (del 56,7 al 64,4%;

RR = 14%; IC95%, 8-26%), principalmente por un aumento de los ACOD (de < 1 al 27,7%), junto con un descenso en la prescripción de AVK (del 55,9 al 36,7%) y antiagregantes plaquetarios (del 42,6 al 28,1%). Igualmente, durante este periodo se objetivó un descenso del coste por paciente con FA por año de 5.927 a 5.239 euros<sup>63</sup>. En España, en un reciente trabajo realizado en el hospital Moisés Broggi, en Barcelona, entre 2013 y 2019, se observó un aumento en la prescripción de anticoagulantes orales (del 69,3 al 82,9%), sobre todo por la prescripción de ACOD, que pasó del 5,5 al 46,8%, junto con un menor empleo de AVK, del 63,8 al 36,1%. Durante este periodo, hubo una reducción del 22,1% en la incidencia de ictus en pacientes con FA<sup>64</sup>.

Desafortunadamente, y a pesar de todos estos resultados, la prescripción de ACOD en España es claramente inferior a la del resto de países europeos<sup>43,65</sup>. En España se ha estimado que, si se igualasen las tasas de empleo de ACOD a las europeas, se podrían prevenir aproximadamente 1 de cada 4 ictus y 1 de cada 8 hemorragias asociadas con la FA, lo que supondría un ahorro total de 79,2 millones de euros<sup>66</sup>. En este sentido, las sociedades científicas se han posicionado para fomentar una mayor prescripción de ACOD, en consonancia con las guías de práctica clínica<sup>67</sup>. Dado que el principal condicionante del gasto en el paciente con FA son los ictus, el ACOD que en mayor medida disminuya el riesgo de ictus en la práctica clínica será el que se asocie con una mayor reducción de los costes sanitarios<sup>68</sup>.

En consecuencia, los estudios poblacionales indican que la mayor prescripción de anticoagulantes orales observada en los últimos años en Europa, principalmente por un mayor empleo de los ACOD, podría estar en relación con la reducción de la incidencia de ictus isquémico observada durante el mismo periodo de tiempo.

### IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

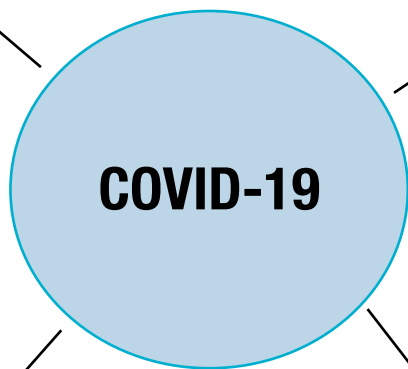
Los pacientes ingresados por COVID-19 sufren complicaciones cardiovasculares con frecuencia, lo que se asocia con un peor pronós-

#### Complicaciones cardiovasculares

- Síndrome coronario agudo
- Insuficiencia cardíaca
- Arritmias (FA, TV, bloqueo completo)
- Daño miocárdico agudo (elevación de troponinas con coronarias normales)
- Pericarditis (± derrame pericárdico)

#### Complicaciones tromboembólicas

- Tromboembolia arterial
- Ictus
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Trombosis microvascular
- Trombo intracardiaco



#### Síntomas generales

- Fiebre
- Tos seca
- Cansancio
- Mialgias
- Diarrea
- Cefalea
- Alteraciones del sentido del olfato o del gusto
- Alteraciones cutáneas
- Otros

#### Complicaciones no cardiovasculares

- Neumonía intersticial
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda
- Shock séptico
- Fallo renal
- Fallo multiorgánico
- Fibrosis pulmonar
- Otras complicaciones
- Muerte

Figura 7. Síntomas y complicaciones asociadas con la COVID-19. Figura elaborada con datos de Zhou<sup>69</sup>, Huang<sup>70</sup>, Guo<sup>71</sup> y HENDREN<sup>72</sup>. FA: fibrilación auricular; TV: taquicardia ventricular.

tico<sup>69-71</sup>. Además, el riesgo de muerte y complicaciones es mayor en los sujetos con antecedentes de enfermedad cardiovascular<sup>69</sup>. Entre las complicaciones cardiovasculares que puede presentar el paciente con COVID-19, se encuentran el síndrome coronario agudo, el daño miocárdico agudo (elevación de troponinas con coronarias normales), las arritmias, la insuficiencia cardiaca, la pericarditis/derrame pericárdico y las complicaciones tromboembólicas (figura 7)<sup>72</sup>. Asimismo, los pacientes con COVID-19 tienen mayor riesgo de FA, lo que contribuiría a aumentar el riesgo de episodios tromboembólicos<sup>72,73</sup>.

Recientemente se ha publicado que, durante la pandemia de COVID-19, la mortalidad hospitalaria por infarto de miocardio se ha duplicado. Esto se debe a múltiples motivos, que incluyen tanto el retraso en la consulta de los pacientes como a una mayor dificultad para el acceso a los mejores cuidados y tratamientos<sup>74</sup>. De manera análoga, en España se ha reportado durante este periodo una disminución de las hospitalizaciones por ictus isquémicos, pero con una mayor mortalidad hospitalaria<sup>75</sup>. Por lo tanto, en el caso de la FA, para evitar este exceso de mortalidad habría que optimizar el tratamiento anticoagulante con el doble objetivo de asegurar la mejor anticoagulación posible y reducir el riesgo de contagio. No hay que olvidar que la mayoría de los pacientes con FA son de edad avanzada y tienen numerosas comorbilidades<sup>18,20</sup>, lo que multiplica el riesgo de muerte en caso de infección<sup>71</sup>. En este contexto es obligado el cumplimiento de las indicaciones de las guías clínicas de uso preferente de ACOD de inicio. Además, los AVK requieren controles periódicos, que en el mejor de los casos se realizan cada 4 semanas en el centro de salud, y además, en muchos casos no se logra un control adecuado, con el riesgo que esto tiene para el paciente (mayor riesgo de ictus, hemorragias y muerte)<sup>29,30</sup>. En consecuencia, el cambio a ACOD podría disminuir el riesgo de contagios al no necesitar los controles periódicos de anticoagulación, con lo que disminuye el riesgo de complicaciones, al tener un mejor perfil de eficacia y seguridad que los AVK<sup>34</sup>. Además de estas ventajas, el cambio de AVK a ACOD podría asociarse con un menor coste total por paciente con FA<sup>63,66</sup>. Durante la pandemia, varias comunidades autónomas han facilitado el empleo preferente de ACOD de inicio y el cambio de AVK a ACOD, lo que sin duda ha mejorado la calidad de la anticoagulación y posiblemente ha disminuido los contagios de SARS-CoV-2. Resulta imprescindible mantener esta estrategia, acorde con las guías, tan beneficiosas para los pacientes en particular y el sistema sanitario en general<sup>76</sup>.

## CONCLUSIONES

La prevención de las complicaciones tromboembólicas mediante una adecuada anticoagulación es uno de los principales objetivos en el tratamiento del paciente con FA. Aunque los AVK se han utilizado durante años, lo cierto es que han sido superados por los ACOD, no solo porque los ACOD no necesitan controles de anticoagulación al proporcionar una anticoagulación lineal y predecible, sino porque tanto los ensayos clínicos como los estudios de práctica clínica, y últimamente los estudios poblacionales, han demostrado que tienen una mayor eficacia (menos ictus y muerte) y seguridad (menos hemorragias intracraneales), así como un menor coste por paciente con FA. Esto es especialmente importante durante la pandemia de COVID-19, debido a que el uso preferente de ACOD de inicio y el paso de AVK a ACOD no solo disminuyen la posibilidad de contagios al evitarse los controles periódicos, sino que garantiza una calidad óptima de la anticoagulación.

## CONFLICTO DE INTERESES

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

Á. Cequier Fillat ha recibido becas o ayudas institucionales para investigación de Abbott Vascular, Biomecon 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.

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

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.

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.

## AGRADECIMIENTOS

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

## BIBLIOGRAFÍA

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-847.
- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746-2751.
- An Y, Ogawa H, Yamashita Y, et al. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: the Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5:3542.
- Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34:1061-1067.
- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56-e528.
- Cecondolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and management of atrial fibrillation and stroke: review of data from four European countries. *Stroke Res Treat*. 2017;2017:8593207.
- Sepehri Shamloo A, Dagres N, Mussigbrodt A, et al. Atrial fibrillation and cognitive impairment: new insights and future directions. *Heart Lung Circ*. 2020;29:69-85.
- Freeman JV, Simon DN, Go AS, et al.; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators. Association between atrial fibrillation symptoms, quality of life, and patient outcomes: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:393-402.
- Meyre P, Blum S, Berger S, et al. Risk of hospital admissions in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2019;35:1332-1343.
- Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2014;167:735-742.e2.
- Masjuan J, Álvarez-Sabín J, Blanco M, et al. Manejo actual del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio. *Rev Neurol*. 2014;59:25-36.
- Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:312-318.
- Clua-Espuny JL, Piñol-Moreno JL, Panisello-Tafalla A, et al. Estudio Ebrictus. Resultados funcionales, supervivencia y años potenciales de vida perdidos después del primer episodio de ictus. *Aten Primaria*. 2012;44:223-231.
- Arauz A, Ruiz-Navarro F, Barboza MA, et al. Outcome, Recurrence and Mortality after Non-Valvular Atrial Fibrillation Stroke: Long-Term Follow-Up Study. *J Vasc Interv Neurol*. 2017;9:5-11.

16. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:1555-1566.
17. Ugowe FE, Jackson LRN. Atrial fibrillation and mortality risk: seeing the big picture. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2019;5:6-7.
18. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Rodríguez Roca GC, Llisterri JL, Polo García J. Uso del tratamiento antitrombótico según la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en los pacientes con fibrilación auricular en atención primaria. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:150-151.
19. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-867.
20. Barrios V, Escobar C. De los ensayos clínicos a la práctica clínica. Evidencias con rivaroxabán en el tratamiento anticoagulante del paciente con fibrilación auricular no valvular. *Semergen.* 2017;43:222-229.
21. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003;349:1019-1026.
22. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C. Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. Estudio ANFAGAL. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:753-760.
23. Barrios V, Escobar C, Prieto L, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:769-776.
24. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat Á. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:761-768.
25. Benezet-Mazuecos J, Marín F, Cinza-Sanjurjo S, et al. Validación del cuestionario ICUSI: calidad de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular tratados con antagonistas de la vitamina K. *REC CardioClinics.* 2019;54:165-172.
26. Contreras Muruaga MM, Reig G, Vivanco J, et al. Factores asociados al mal control de la anticoagulación con antivitamina K en pacientes con fibrilación auricular no valvular atendidos en consultas de Medicina Interna y Neurología. Estudio ALADIN. *Rev Clin Esp.* 2018;218:327-335.
27. Bertomeu-González V, Anguita M, Moreno-Arribas J, et al; FANTASIA Study Investigators. Quality of anticoagulation with vitamin K antagonists. *Clin Cardiol.* 2015;38:357-364.
28. Roldán Rabadán I, Esteve Pastor MA, Anguita Sánchez M, et al. Relation of quality of anticoagulation control with different management systems among patients with atrial fibrillation: Data from FANTASIA Registry. *Eur J Clin Invest.* 2018;48:e12910.
29. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res.* 2009;124:37-41.
30. Bonde AN, Staerk L, Lee CJ, et al. Outcomes among patients with atrial fibrillation and appropriate anticoagulation control. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:1357-1365.
31. Haas S, Ten Cate H, Accetta G, et al. Quality of vitamin K antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: a global perspective from the GARFIELD-AF Registry. *PLoS One.* 2016;11:e0164076.
32. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. Reduced time in therapeutic range and higher mortality in atrial fibrillation patients taking acenocoumarol. *Clin Ther.* 2018;40:114-122.
33. Barrios V, Escobar C. Rivaroxaban: a once-daily anticoagulant for the prevention of thromboembolic complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11:129-141.
34. 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 randomized trials. *Lancet.* 2014;383:955-962.
35. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-891.
36. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-992.
37. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-2104.
38. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151.
39. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, 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;39:1330-1393.
40. January CT, Wann LS, Calkins H, 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:e125-151.
41. Anguita Sánchez M, Arribas Ynsaurriaga F, Cequier Fillat Á, et al. Diferencias entre la percepción de los cardiólogos y la realidad sobre la calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:332-334.
42. Escobar C, Barrios V, Prieto L. Therapeutic behavior of primary care physicians in patients with atrial fibrillation taking vitamin K antagonists not adequately controlled. *Eur J Intern Med.* 2016;30:e17-e18.
43. Llisterri Caro JL, Cinza-Sanjurjo S, Polo García J, Prieto Díaz MA. Utilización de los anticoagulantes orales de acción directa en Atención Primaria de España. Posicionamiento de SEMERGEN ante la situación actual. *Semergen.* 2019;45:413-429.
44. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015;131:157-164.
45. Coleman CI, Antz M, Ehlken B, Evers T. Real-life evidence of stroke prevention in patients with atrial fibrillation-The RELIEF study. *Int J Cardiol.* 2016;203:882-884.
46. Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in "real-world" clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost.* 2017;117:1072-1082.
47. Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ, Alberts MJ. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2017;48:2142-2149.
48. De Caterina R, Kelly P, Monteiro P, et al. Characteristics of patients initiated on edoxaban in Europe: baseline data from edoxaban treatment in routine clinical practice for patients with atrial fibrillation (AF) in Europe (ETNA-AF-Europe). *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19:165.
49. Barón-Esquivias G, Rabadán IR, Quintana AG, et al. Use of edoxaban in clinical practice. The ETNA-AF-Europe registry. Comparison with data from Spain. *Future Cardiol.* 2020;16:469-480.
50. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37:1145-1153.
51. Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol.* 2015;38:63-68.
52. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood.* 2014;124:955-962.
53. 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.
54. Cerdá M, Cerezo-Manchado JJ, Johansson E, et al. Facing real-life with direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: outcomes from the first observational and prospective study in a Spanish population. *J Comp Eff Res.* 2019;8:165-178.
55. 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.
56. 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.
57. Camm AJ, Cools F, Virdone S, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation receiving nonrecommended doses of direct oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:1425-1436.
58. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, Lim W, Iorio A, Crowther M. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost.* 2015;13:2012-2020.
59. 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.
60. Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M. Uptake in antithrombotic treatment and its association with stroke incidence in atrial fibrillation: insights from a large German claims database. *Clin Res Cardiol.* 2019;108:1042-1052.
61. Cowan JC, Wu J, Hall M, Orlowski A, West RM, Gale CP. A 10 year study of hospitalized atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. *Eur Heart J.* 2018;39:2975-2983.
62. Forslund T, Komen JJ, Andersen M, et al. Improved stroke prevention in atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Stroke.* 2018;49:2122-2128.
63. Maggioni AP, Dondi L, Andreotti F, et al. Four-year trends in oral anticoagulant use and declining rates of ischemic stroke among 194,030 atrial fibrillation patients drawn from a sample of 12 million people. *Am Heart J.* 2020;220:12-19.
64. Freixa-Pamias R, Blanch Gràcia P, Rodríguez Latre ML, et al. Impact of prescription patterns of antithrombotic treatment on atrial fibrillation-related strokes. *Curr Med Res Opin.* 2021;1-15.
65. Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al. Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. *Europace.* 2018; 20: 747-757.
66. Sociedad Española de Neurología. El atlas del ictus. España 2019. Disponible en: [https://www.sen.es/images/2020/atlas/Atlas\\_del\\_Ictus\\_de\\_Espana\\_version\\_web.pdf](https://www.sen.es/images/2020/atlas/Atlas_del_Ictus_de_Espana_version_web.pdf). Consultado 16 Feb 2021.
67. Roldán I, Marín F. En el camino de un mejor uso de los anticoagulantes en la fibrilación auricular no valvular. Propuesta de modificación del posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:551-553.
68. Escobar Cervantes C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, Prades Martí M, Aceituno Mata S. Clinical and economic impact of Direct Oral Anticoagulants increased use in the treatment of nonvalvular atrial fibrillation in Spain based on real-life data. Presentado en International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), celebrado en Copenhague, del 2 al 6 de Noviembre de 2019. PCV23.
69. 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.



70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez B, Pérez de Prado A, et al. Impacto de la COVID-19 en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. La experiencia española. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:994-1002.
75. Tejada Meza H, Lambea Gil Á, Saldaña AS, et al. Impact of COVID-19 outbreak on ischemic stroke admissions and in-hospital mortality in North-West Spain. *Int J Stroke*. 2020;15:755-762.
76. Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados (FEASAN). El control del paciente anticoagulado en tiempos de COVID-19 Análisis de las medidas adoptadas a nivel estatal y autonómico por las autoridades sanitarias. Disponible en: [https://anticoagulados.info/wp-content/uploads/2020/05/Medidas-Covid\\_CCAA\\_vf2.pdf](https://anticoagulados.info/wp-content/uploads/2020/05/Medidas-Covid_CCAA_vf2.pdf). Consultado 16 Feb 2021.