

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-297/V1/17072024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de rivaroxabán (Xarelto®), en combinación con ácido acetilsalicílico, en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad coronaria o enfermedad arterial periférica sintomática, con alto riesgo de desarrollar acontecimientos isquémicos

Fecha de publicación: 17 de julio de 2024

Índice

Introducción 1

Rivaroxabán (Xarelto®) 2

 Farmacología 2

 Eficacia (8-14) 3

 Terminación anticipada y seguimiento: 6

 Resultado primario de eficacia 6

 Seguridad 10

Discusión 11

Conclusión 14

Grupo de expertos 16

Referencias 17

Introducción

Las enfermedades vasculares arterioscleróticas (EVA), las cuales engloban por orden de frecuencia la enfermedad coronaria (EC), la enfermedad cerebrovascular (ECV) y la enfermedad arterial periférica (EAP), son la principal causa de muerte en países desarrollados (1). La EVA se caracteriza por la formación de placas ateroscleróticas en las paredes arteriales, las cuales se estrechan y endurecen, pudiendo dar lugar a isquemia y trombosis en diversas partes del cuerpo (ej.: corazón, cerebro o miembros), particularmente cuando la placa se rompe (1). Con la progresión de la arteriosclerosis, la formación de placas ateroscleróticas puede generalizarse y afectar a múltiples lechos vasculares, lo cual aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares (2). Los pacientes con EC y EAP establecida presentan riesgo de eventos tromboticos secundarios a la EVA, tales como infarto de miocardio (IM), ictus y muerte cardiovascular. La guía



más reciente de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) denomina a la EC como síndrome coronario crónico (SCC) (3).

En pacientes con EC y/o EAP, las guías de práctica clínica (GPC) actuales establecen una serie de indicaciones y recomendaciones de uso para la terapia antitrombótica (3-6). El papel de la terapia antitrombótica en prevención primaria es controvertido, y habitualmente no se recomienda antiagregar al paciente. En la prevención secundaria de la EC y en la EAP sintomática, las GPC recomiendan ácido acetilsalicílico (AAS) 75 mg-162 mg o clopidogrel 75 mg una vez al día (OD) (3-6). A pesar de la utilización de antitrombóticos y tratamiento farmacológico de enfermedades concomitantes (ej.: dislipemias, insuficiencia cardíaca, diabetes), la tasa anual de eventos tromboticos en pacientes con EC y EAP sigue siendo significativa (7). Una de las opciones terapéuticas para reducir el riesgo trombotico es, entre otras, añadir un segundo antitrombótico a la AAS, bien un inhibidor P2Y12 (ej.: clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) o un anticoagulante a dosis bajas, pero la evidencia es limitada y conlleva un aumento del riesgo de hemorragias (3-6). Debido a ello, es necesario definir al grupo de pacientes que más puedan beneficiarse de aumentar la intensidad del tratamiento antitrombótico con el menor riesgo posible en sangrados.

Rivaroxabán (Xarelto®)

El rivaroxabán (Xarelto®) es un anticoagulante oral autorizado desde 2008 para el que en 2018 se autorizó una nueva indicación: "en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS), para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con EC o EAP sintomática, con alto riesgo de desarrollar acontecimientos isquémicos" (8,9). En esta nueva indicación, la posología es de 2,5 mg dos veces al día (BID), debiendo tomar también los pacientes una dosis diaria de 75 - 100 mg de AAS.

Esta nueva indicación se une a las 4 ya autorizadas previamente: 1) en combinación con AAS solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina, para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados [comprimidos de 2,5 mg BID]; 2) prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla [comprimidos de 10 mg una vez al día (OD)]; 3) tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (comprimidos de 15 mg BID las 3 primeras semanas, seguido de 1 comprimido de 20 mg OD durante los siguientes 3 a 6 meses, y seguido de 1 comprimido de 10 o 20 mg OD en pacientes seleccionados con alto riesgo de recurrencia a partir de los 6 meses); 4) prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad $\geq$ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos (comprimido de 20 mg OD, o 15 mg OD en caso de insuficiencia renal moderada) (8).

Farmacología

El rivaroxabán es un anticoagulante de acción directa (ACOD) que actúa inhibiendo de manera selectiva el factor X activado (FXa) (Código ATC: B01AF01) y, por tanto, inhibiendo la formación de trombina y la formación de coágulos. Rivaroxabán no inhibe a la trombina ya formada (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

La absorción oral de rivaroxabán es casi completa y su biodisponibilidad oral es elevada (80% al 100%) en el caso de la dosis del comprimido de 2,5 mg y de 10 mg. La ingesta de alimentos con rivaroxabán (a la dosis de 2,5 mg y de 10 mg) no afecta al AUC ni a la C_{max}. Debido que con el comprimido de 20 mg existe un aumento de la absorción con alimentos, se recomienda tomarlo con alimentos.

En la nueva indicación, no se requiere ajuste de dosis de 2,5 mg en pacientes con insuficiencia renal leve [aclaramiento de creatinina (aCr) de 50 a 80 ml/min] o moderada (aCr de 30 a 49 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal grave (aCr de 15 a 29 ml/min) se debe usar con precaución, y no está recomendado su uso en pacientes con insuficiencia renal terminal (aCr < 15 ml/min y/o diálisis) (8).

Eficacia (8-14)

La nueva indicación en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con EC o EAP sintomática, con alto riesgo de desarrollar acontecimientos isquémicos, se basa en los resultados del estudio de fase III COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies). El ensayo incluyó a 27.395 pacientes (78,0% hombres, 22,0% mujeres).

Se asignó aleatoriamente a pacientes sin una necesidad continua de tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones para recibir pantoprazol o placebo. A continuación, todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 para recibir rivaroxabán 2,5 mg BID + AAS 100 mg OD, rivaroxabán 5 mg BID solo ó AAS 100 mg OD solo, así como sus correspondientes placebos (8). Se realizó un seguimiento de los pacientes durante una mediana de 23 meses y un máximo de 3,9 años (8-12). La posología de rivaroxabán que se ha autorizado es la de 2,5 mg BID + AAS, por lo que no se detallan de forma exhaustiva en este informe los resultados de la dosis de 5 mg BID.

Para su inclusión en el estudio, los pacientes con EC debían presentar EC multivaso y/o IM previo. Los pacientes menores de 65 años tenían que presentar además aterosclerosis con afectación de al menos dos lechos vasculares o al menos dos factores de riesgo cardiovascular adicionales de entre los siguientes: hábito tabáquico, diabetes mellitus, tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 ml/min, insuficiencia cardíaca o ictus isquémico no lacunar $\geq$ 1 mes antes de su inclusión en el estudio. Para su inclusión en el estudio, los pacientes con EAP se debían haber sometido a intervenciones previas tales como cirugía de derivación o angioplastia transluminal percutánea o amputación de una extremidad o de un pie por arteriopatía o presentar claudicación intermitente con un índice de presión arterial tobillo/brazo < 0,90 y/o estenosis arterial periférica significativa o revascularización carotídea previa o estenosis carotídea asintomática $\geq$ 50%. Los pacientes fueron excluidos si tenían necesidad de tratamiento antiagregante plaquetario doble u otro tratamiento antiagregante plaquetario distinto del AAS o tratamiento anticoagulante oral, así como los pacientes con un riesgo alto de hemorragia, o insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección < 30% o de clase III o IV según la clasificación de la "New York Heart Association", o un ictus isquémico no lacunar en el mes anterior o antecedentes de ictus hemorrágico o lacunar.

La variable principal fue una variable combinada de acontecimientos cardiovasculares mayores (MACE), incluyendo muerte cardiovascular, IM e ictus. Se especificaron 3 variables secundarias: 1) la variable combinada de ictus isquémico, IM, isquemia aguda de miembros o muerte por EC; 2) la variable combinada de ictus isquémico, IM, isquemia aguda de miembros o muerte cardiovascular; 3) la muerte por cualquier causa.

El tamaño muestral de 27.400 sujetos se estableció sobre la base de una tasa de eventos esperable del 3,3% personas-año en el grupo control. Con un poder estadístico del 90% harían falta 2.200 eventos para detectar un 20% de reducción de riesgo en cada una de las 2 comparaciones de rivaroxabán (con o sin AAS) versus AAS solo. Se pre-especificaron dos análisis intermedios cuando hubieran ocurrido el 50% y el 75% de los 2.200 eventos primarios de eficacia necesarios para demostrar diferencias entre tratamientos.

El estudio incluía una fase inicial de "run-in", en la cual todos recibieron un placebo de rivaroxabán BID más AAS 100 mg OD con el objetivo de identificar a los pacientes no adherentes a la medicación del estudio, que tuvieran efectos adversos, o que por algún otro motivo no fuesen candidatos para la aleatorización. Aproximadamente un 8% de

participantes (N=2.320) no completó con éxito la fase inicial por los motivos anteriormente citados y fueron excluidos. Desde marzo de 2013 hasta mayo de 2016, un total de 27.395 personas que completaron con éxito la fase inicial o que se reclutaron 4 a 14 días después de la cirugía de bypass coronario (CABG) (exentos de participar en la fase de “run-in”) fueron asignadas aleatoriamente a rivaroxabán más AAS, rivaroxabán o AAS.

Las características basales se presentan en la Tabla 1. La edad media de los participantes fue de 68,2 años, y el 22,0% eran mujeres. Un total de 90,6% de los participantes tenían antecedentes de EC (el 62% tenía un IM previo) y 27,3% tenían antecedentes de EAP. Un 18% tenían a la vez antecedentes de EC y EAP (Tabla 1) (10).

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio COMPASS (10)

Características	RIV 2,5 mg BID + AAS 100 mg OD (N = 9.152)	AAS 100 mg OD (N = 9.126)
Edad, años*	68,3±7,9	68,2±8,0
Edad ≥ 75 años, n (%)	1924 (21,0)	1897 (20,8)
Sexo femenino, n (%)	2059 (22,5)	1989 (21,8)
Índice de masa corporal*	28,3±4,8	28,4±4,7
Presión arterial, mm Hg		
Sistólica*	136±17	136±18
Diastólica*	77±10	78±10
Colesterol, mmol/l*	4,2±1,1	4,2±1,1
Status fumador, n (%)	1944 (21,2)	1972 (21,6)
Hipertensión, n (%)	6907 (75,5)	6877 (75,4)
Diabetes, n (%)	3448 (37,7)	3474 (38,1)
Ictus previo, n (%)	351 (3,8)	335 (3,7)
IM previo, n (%)	5654 (61,8)	5721 (62,7)
Insuficiencia cardiaca, n (%)	1963 (21,4)	1979 (21,7)
EC, n (%)‡	8313 (90,8)	8261 (90,5)
EAP, n (%)§	2492 (27,2)	2504 (27,4)
EC con EAP, n (%)	1656 (18,1)	1641 (18,0)
EC sin EAP, n (%)	6657 (72,7)	6620 (72,5)
EAP sin EC, n (%)	836 (9,1)	863 (9,5)

TFG estimada, n (%) [¶]		
<30 ml/min	77 (0,8)	86 (0,9)
30 to <60 ml/min	1977 (21,6)	2028 (22,2)
≥60 ml/min	7094 (77,5)	7012 (76,8)
Raza, n (%) [¶]		
Blanca	5673 (62,0)	5682 (62,3)
Negra	76 (0,8)	92 (1,0)
Asiática	1451 (15,9)	1397 (15,3)
Otra	1952 (21,3)	1955 (21,4)
Región, n (%)		
Norteamérica	1304 (14,2)	1309 (14,3)
Sudamérica	2054 (22,4)	2054 (22,5)
Europa occidental, Israel, Australia o Sudáfrica	2855 (31,2)	2855 (31,3)
Europa del este	1607 (17,6)	1604 (17,6)
Asia-Pacífico	1332 (14,6)	1304 (14,3)
Medicación, n (%)		
IECA o ARB	6475 (70,7)	6462 (70,8)
Calcio-antagonistas	2413 (26,4)	2482 (27,2)
Diuréticos	2727 (29,8)	2746 (30,1)
Beta-bloqueantes	6389 (69,8)	6394 (70,1)
Hipolipemiantes	8239 (90,0)	8158 (89,4)
AINE	531 (5,8)	473 (5,2)
IBP	3268 (35,7)	3264 (35,8)

No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para ninguna de las características basales. Solo se detallan los datos basales del grupo de rivaroxabán + AAS y el grupo de AAS solo. Las características basales del grupo de rivaroxabán en monoterapia (N=9.117) fueron muy similares a las de los otros 2 grupos.

AAS = ácido acetilsalicílico; AINE = antiinflamatorio no esteroideo; ARB = bloqueadores de los receptores de angiotensina; IBP = inhibidor de la bomba de protones; IECA = inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IM = infarto de miocardio; RIV = rivaroxabán; TFG = tasa de filtración glomerular;

* Media ± desviación estándar. Para convertir los valores de colesterol a miligramos por decilitro hay que dividir por 0,02586.

‡ El número corresponde a pacientes con historia de enfermedad coronaria, independientemente de si cumplían los criterios de inclusión del estudio.

§ El número corresponde a pacientes con historia de enfermedad arterial periférica, independientemente de si cumplían los criterios de inclusión del estudio.

¶ La TFG se calculó utilizando la fórmula de la "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration".

|| La raza fue comunicada por el paciente.

Terminación anticipada y seguimiento:

En el primer análisis provisional formal de eficacia (50% de los eventos planificados), el Comité Independiente de Monitorización de Datos de Seguridad (DSMB) recomendó la terminación temprana de la comparación aleatoria de rivaroxabán con o sin AAS versus AAS el 6 de febrero de 2017, habiendo observado una diferencia consistente en el resultado primario de eficacia a favor de rivaroxabán más AAS. Debido a que hubo un efecto estadísticamente significativo para ambas comparaciones, el DSMB recomendó suspender los grupos de rivaroxabán 5 mg BID y aspirina 100 mg OD del ensayo (10). La comparación de pantoprazol versus placebo se publicó posteriormente, no mostrando un beneficio del uso rutinario de un inhibidor de la bomba de protones en la reducción del riesgo de hemorragia digestiva alta (combinación de hemorragia del tracto gastrointestinal superior, ulceración del tracto gastrointestinal superior u obstrucción o perforación del tracto gastrointestinal superior) asociada a AAS+rivaroxabán (13).

El estado vital estaba disponible para 27.331 participantes (99,8%) hasta el 6 de febrero de 2017, y la duración media del seguimiento de estos fue de 23 meses (duración máxima, 47 meses). En la visita final, el porcentaje de participantes que habían interrumpido permanentemente el tratamiento del estudio fue de 16,5% en el grupo de rivaroxabán más AAS, 17,0% en el grupo de solo rivaroxabán y 15,7% en el grupo de solo AAS (9,10).

Resultado primario de eficacia

Un evento MACE (muerte CV, ictus o IM) ocurrió en 379 pacientes (4,1%) en el grupo de rivaroxabán más AAS, en 448 pacientes (4,9%) en el grupo de rivaroxabán 5 mg BID y en 496 (5,4%) en el grupo de AAS 100 mg (9,10). Rivaroxabán 2,5 mg BID en combinación con AAS 100 mg OD fue superior a AAS 100 mg en la reducción de la variable principal (4,1% vs. 5,4%; HR = 0,76; IC95% = 0,66 a 0,86; P <0,001; RAR = 1,3%; número necesario a tratar: 77) (Tabla 2). Para la comparación de rivaroxabán 5 mg BID versus AAS 100 mg OD, no hubo diferencias entre tratamientos (4,9% vs. 5,4%; HR = 0,90; IC95% = 0,79 a 1,03; P = 0,12) (10).

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio de fase III COMPASS. Pacientes con EC y/o EAP ^{a)} (8-10)

	RIV 2,5 mg BID + AAS 100 mg OD N = 9.152		AAS 100 mg OD N = 9.126		
Variable	n (%)	KM %	n (%)	KM %	HR (IC 95%) Valor de p ^{b)}
Muerte de origen CV, ictus o IM	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66; 0,86) p = 0,00004

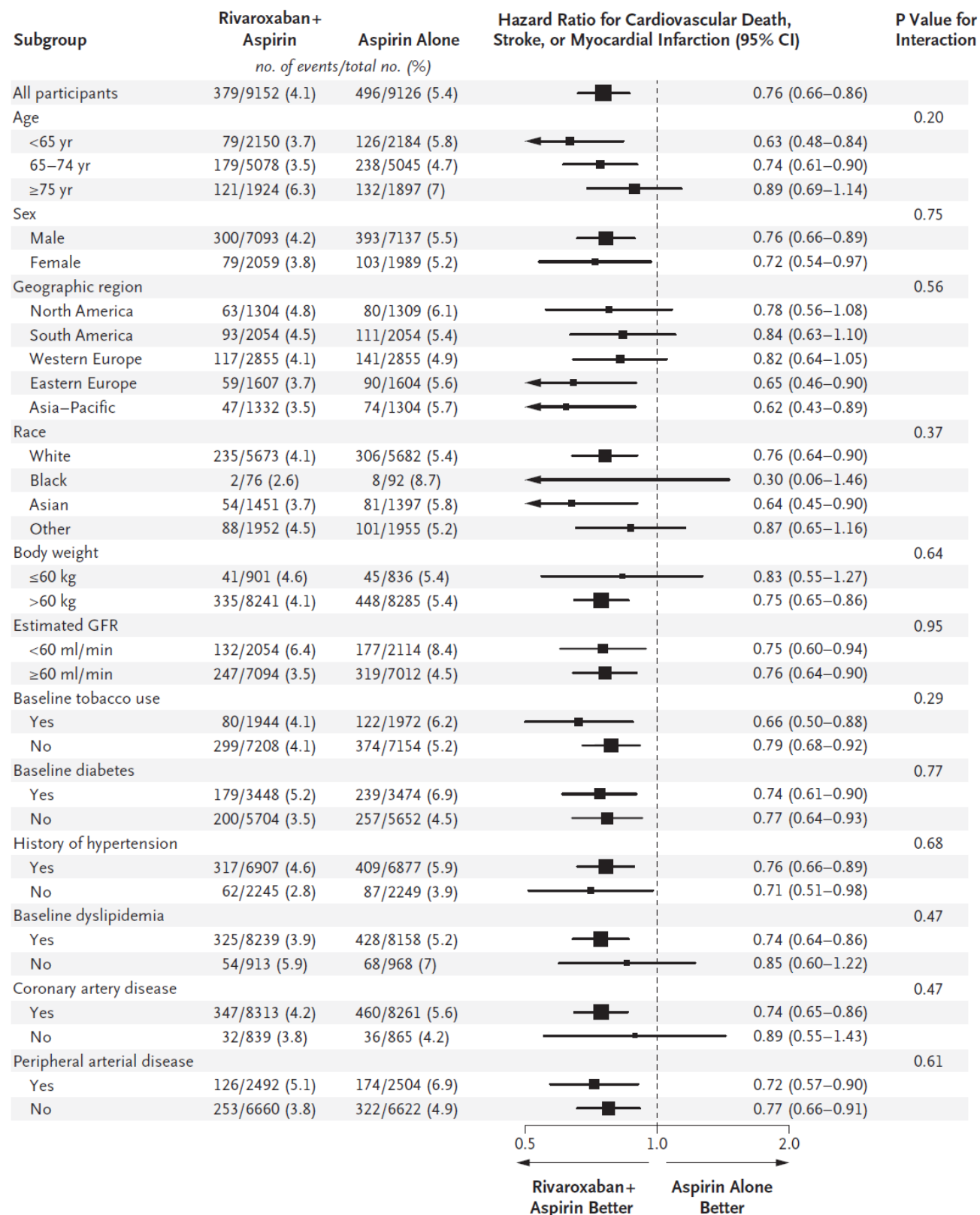
- Muerte de origen CV	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64; 0,96) p = 0,02053
- Ictus	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44; 0,76) p = 0,00006
- IM	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70; 1,05) p = 0,14458
Muerte por todas las causas	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71; 0,96); p = 0,01062
Isquemia aguda de extremidades	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32; 0,92) p = 0,02093

AAS = ácido acetilsalicílico; BID = dos veces al día; CV = cardiovascular; IC = intervalo de confianza; IM = infarto de miocardio; KM %: estimaciones de Kaplan-Meier de incidencia acumulada a los 30 meses; OD = una vez al día; RIV = rivaroxabán.

- a) análisis por intención de tratar, análisis principal
b) comparado con AAS 100 mg; valor de p Log-Rank

Los resultados en los componentes de la variable principal y de las variables secundarias fueron consistentes con los de la variable principal; no obstante, las diferencias no alcanzaron significación estadística en el caso del IM (Tabla 2) (8-10). El análisis de subgrupos preespecificados, no mostró interacciones significativas en el efecto relativo del tratamiento (10) (Figura 1).

Figura 1. Análisis de subgrupos de la variable principal de muerte cardiovascular, ictus o infarto de miocardio para la comparación del grupo de rivaroxabán+AAS vs. AAS solo.

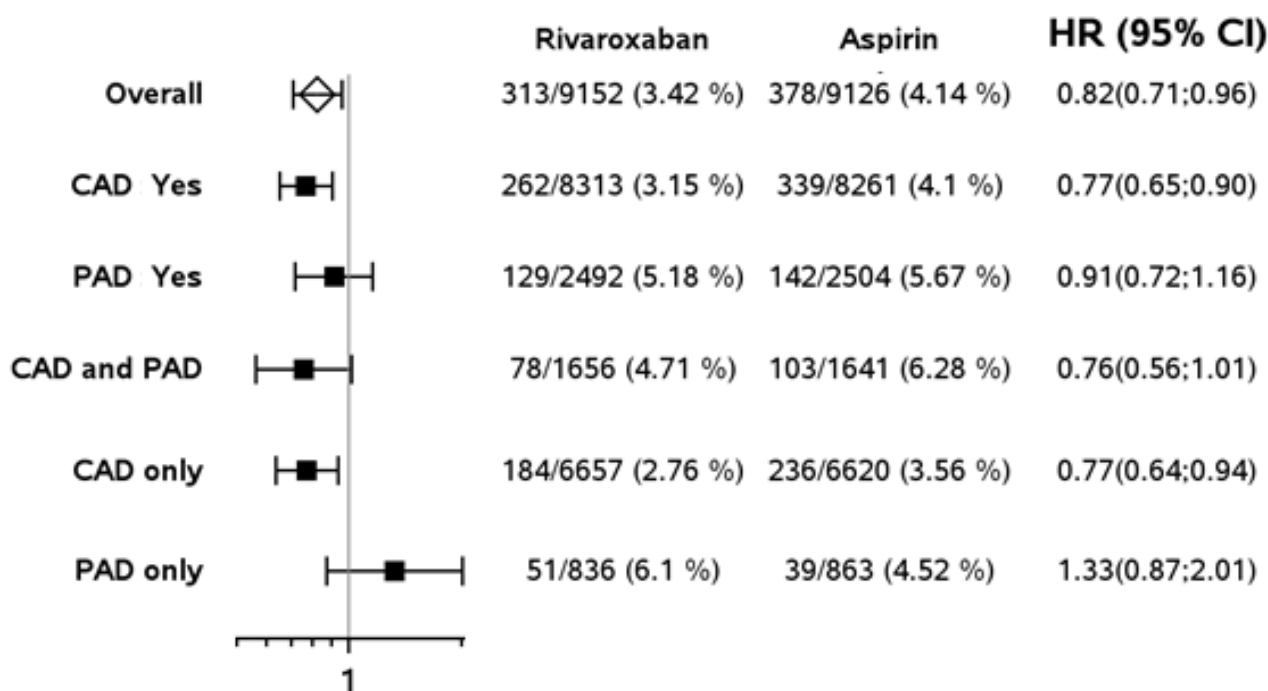


La mayoría de pacientes presentaban EC con o sin EAP. En análisis de subgrupos por tipo de EVA basal, no hubo interacción estadística significativa por historia previa de EC ($p=0,47$) o EAP ($p=0,61$) (9-12).

En análisis de subgrupos por edad, el beneficio observado de rivaroxabán 2,5 mg BID más AAS 100 mg OD en comparación con AAS 100 mg una vez al día en la variable principal de eficacia en los pacientes ≥ 75 años (21% de la población del estudio), correspondió a un HR = 0,89 (IC 95%: 0,7-1,1; incidencia: 6,3% frente a 7,0%; RAR = 0,7%) y en los pacientes menores de 75 años correspondió a un HR = 0,70 (IC 95%: 0,6-0,8; incidencia: 3,6% frente a 5,0%; RAR = 1,4%) (9).

Hubo una reducción significativa de la mortalidad global en la población total (HR = 0,82; IC95%: 0,71 a 0,96; rivaroxabán + AAS 3,42% vs. AAS 4,14%; RAR = 0,72%), fundamentalmente a expensas de los pacientes reclutados con EC, con o sin EAP (HR = 0,77; IC95%: 0,64 a 0,94; rivaroxabán+AAS 2,76% vs. AAS solo 3,56%; RAR = 0,95%), mientras que en los pacientes solo con EAP como criterio de entrada en el estudio la tendencia fue neutral o incluso a favor del AAS (Figura 2).

Figura 2. Análisis de mortalidad por tipo de enfermedad CV previa.



CV = cardiovascular; CAD = enfermedad coronaria (EC); HR = Hazard Ratio (razón de riesgos); PAD = enfermedad arterial periférica (EAP);

Aproximadamente la mitad de las muertes fueron CV, siendo significativamente menores en el grupo experimental que en el control (Tabla 2). La causa más frecuente fue la muerte súbita, seguida de la insuficiencia cardiaca. Entre las muertes no CV, la principal fue la debida a cáncer, sin que hubiese diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en muertes no CV (rivaroxabán+AAS 153 vs. AAS solo 175; HR: 0,87; IC95%: 0,70 a 1,08) (9).

Un total de 1.448 pacientes en el estudio COMPASS fueron incluidos entre 4 a 14 días tras CABG (COMPASS-CABG substudy) (14). En estos pacientes, la combinación de rivaroxabán y AAS no redujo las tasas de fallo del bypass comparado con AAS solo 113 (9,1%) vs. 91 (8,0%); odds ratio: 1,13; IC95%: 0,82 a 1,57; $p = 0,45$). Hubo una tendencia a reducción de MACE similar a la de la población global, aunque sin significación estadística probablemente debido a un tamaño muestral insuficiente (12 (2,4%) vs. 16 (3,5%); HR: 0,69; IC95%: 0,33 a 1,47; $p = 0,34$) (14).

Seguridad

La población de seguridad (pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio) incluyó a un total de 27.351 pacientes del estudio COMPASS (rivaroxabán 2,5 mg BID + AAS: 9.134 pacientes, expuestos durante una media de 666 días; rivaroxabán 5 mg BID: 9.110 pacientes, expuestos durante una media de 662 días; AAS: 9.107 pacientes, expuestos durante una media de 671 días) (9).

La incidencia global de acontecimientos adversos (AA) fue del 13,3% en los grupos de rivaroxabán 2,5 mg BID + AAS 100 mg OD y rivaroxabán 5 mg BID, y del 12,5% en el grupo de AAS 100 mg OD (9). La frecuencia de AA relacionados con la medicación en los grupos de tratamiento fue del 4,6%, 4,1% y 3,1%, respectivamente. La incidencia de AA graves fue de 7,0%, 6,8% y 6,4% respectivamente. De ellos, el porcentaje de pacientes con AA graves relacionados con la medicación en los grupos de tratamiento fue del 0,6%, 0,5% y 0,2% respectivamente (9). Las diferencias en AA fueron mayoritariamente debidas a hemorragias. El perfil de seguridad observado con rivaroxabán fue el ya identificado previamente con su uso en otras indicaciones.

Se observó un aumento significativo de hemorragias mayores conforme a los criterios modificados de la ISTH (variable principal de seguridad) en los pacientes tratados con rivaroxabán 2,5 mg BID + AAS 100 mg OD (3,1%) en comparación con los pacientes que recibieron AAS 100 mg OD (1,9%) (HR = 1,70; IC95%= 1,40 a 2,05; incremento absoluto = 1,2%; número necesario para dañar = 83) (Tabla 3).

El doble tratamiento con rivaroxabán + AAS también aumentó el riesgo de hemorragia menor respecto de AAS (9,2% vs. 5,5%; HR= 1,70; IC95%= 1,52 a 1,90; incremento absoluto = 3,7%) (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados de sangrados mayores y menores del estudio COMPASS en pacientes con EC y/o EAP. Comparación de rivaroxabán+AAS vs. AAS solo ^{a)}

	RIV 2,5 mg BID + AAS 100 mg OD N = 9.152	AAS 100 mg OD N = 9.126	Hazard Ratio (IC 95%) Valor de p
Variable	n (%)	n (%)	
Hemorragia mayor según criterios modificados ISTH	288 (3,1%)	170 (1,9%)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Acontecimiento hemorrágico mortal	15 (0,2%)	10 (0,1%)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Hemorragia no mortal en órgano crítico	63 (0,7%)	49 (0,5%)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Hemorragia quirúrgica con reintervención	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119
- Hemorragia con hospitalización	208 (2,3%)	109 (1,2%)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- Con estancia nocturna	172 (1,9%)	90 (1,0%)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- Sin estancia nocturna	36 (0,4%)	21 (0,2%)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
- Hemorragia mayor gastrointestinal	140 (1,5%)	65 (0,7%)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
- Hemorragia intracraneal mayor	28 (0,3%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858
Hemorragias menores	838 (9,2%)	503 (5,5%)	1,70 (1,52; 1,90) P < 0,001

AAS = ácido acetilsalicílico; BID = dos veces al día; IC = intervalo de confianza; ISTH = "International Society of Thrombosis and Haemostasis"; OD = una vez al día; RIV = rivaroxabán.

a) análisis principal por intención de tratar.

Se observó también un aumento del sangrado mayor en el grupo que recibió rivaroxabán 5 mg BID en comparación con AAS 100 mg OD (HR = 1,51; IC95% = 1,25 a 1,84; $p < 0,001$) (10).

En análisis de subgrupos, el aumento de riesgo de hemorragia mayor fue más relevante en los pacientes ≥ 75 años (5,2% frente a 2,5%; HR = 2,12; IC 95%: 1,5-3,0; incremento absoluto = 2,7%) que en los pacientes < 75 años (9).

En análisis de subgrupos por tipo de enfermedad CV previa, el aumento en sangrados mayores tendió a ser mayor en términos relativos y absolutos en los pacientes que solo tenían EAP (HR = 2,44; RA = +0,94%; NNH = 106; N=1.698) y menor en los pacientes con EC+EAP (HR = 1,51; incremento absoluto = 0,51%; NNH = 196; N=13.250) (9-12).

Discusión

La nueva indicación de rivaroxabán se basa en los resultados del estudio pivotal COMPASS, un estudio fase III doble ciego, (N=27.395 pacientes) que comparó dos pautas de rivaroxabán (con o sin AAS) frente a AAS 100 mg OD en la prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad cardiovascular estable y alto riesgo tromboembólico.

El evento índice principal fue la historia de EC estable (con o sin EAP) en el 91% de los pacientes, mientras que el 27% tenía historia de EAP (con o sin EC). En la población global del estudio, la adición de rivaroxabán 2,5 mg BID a AAS resultó en una reducción significativa de eventos cardiovasculares de -1,3% a los 2 años de seguimiento (NNT: 77) y un aumento de hemorragias mayores del +1,2% (NNH = 83). El estudio fue terminado prematuramente por evidencia de eficacia abrumadora ("overwhelming efficacy"). Normalmente, cuando un estudio se interrumpe prematuramente por esta causa, estadísticamente se tiende a sobreestimar el efecto en comparación a si el estudio hubiese continuado hasta el final (15). Como consecuencia de la interrupción prematura, el estudio tuvo una duración media de tratamiento de 2 años, por lo cual existe incertidumbre sobre si el efecto preventivo se mantendrá a más largo plazo. El aumento del riesgo de sangrado observado durante el estudio podría resultar en abandonos del tratamiento en condiciones menos controladas dentro de la práctica clínica habitual.

La validez interna del estudio fue buena teniendo en cuenta el diseño doble ciego y las escasas pérdidas de seguimiento. No obstante, la validez externa es cuestionable debido a los numerosos criterios de inclusión y exclusión y a la fase de "run-in", lo cual resultó en una población muy seleccionada de pacientes con EC y/o EAP estable, con alto riesgo trombótico, sin alto riesgo hemorrágico, tolerantes a AAS y placebo de rivaroxabán y adherentes a la pauta de medicación del estudio.

A pesar de tratarse de pacientes de riesgo y que dos tercios tenían historia de IM, el protocolo no enfatizó sobre el uso de terapias intensivas para reducir los niveles de colesterol o la presión arterial. Esto crea incertidumbre sobre el efecto real que pudiera tener la adición de rivaroxabán a AAS en pacientes con control estricto de todos los factores de riesgo CV en la práctica clínica habitual.

La población fue muy heterogénea en cuanto al tipo de enfermedad CV previa, y no se realizaron estratificaciones que pudieran ser relevantes, como pudiera ser la de tiempos transcurridos desde el evento principal o tipo de EC (ej. SCA vs. otros), etc, lo cual podría darnos información adicional con alto nivel de evidencia.

En el análisis de subgrupos por tipo de enfermedad CV previa, y teniendo en cuenta las limitaciones de este tipo de análisis, el beneficio en reducción de eventos CV fue mayor en pacientes con historia de EC estable (dos tercios tenían historia de IM previo), y particularmente relevante en el 18% de pacientes que presentaban a la vez EC y EAP. Los datos positivos de eficacia con rivaroxabán 2,5 BID + AAS en pacientes con EC estable con alto riesgo de eventos trombóticos son consistentes con los publicados con ticagrelor en una población muy seleccionada de pacientes con alto riesgo trombótico y excluyendo a pacientes con riesgo moderado-alto de sangrado. En el estudio pivotal de

ticagrelor, el beneficio en eficacia también se asoció a un aumento del riesgo hemorrágico (16). Hemos de indicar al respecto, que a día de hoy es habitual tratar a pacientes con EC con alto riesgo isquémico con doble antiagregación (salvo que sea necesario anticoagular al paciente por otro motivo). No existen datos comparativos de rivaroxabán+AAS frente a la doble antiagregación.

Por otra parte, en el análisis de subgrupos se observa un menor riesgo de eventos trombóticos en pacientes que solo presentaban EAP como criterio de inclusión. Asimismo, los pacientes que solo presentaban EAP como criterio de inclusión presentaron una tendencia a un mayor riesgo hemorrágico con la doble terapia con rivaroxabán y AAS. Estos datos son similares a los publicados con clopidogrel o ticagrelor en pacientes con EAP (17), por lo que, a pesar de su naturaleza exploratoria, balanceando eficacia y seguridad, es probable que la mayoría de pacientes con solo EAP (sin EC asociada) obtengan poco beneficio de añadir rivaroxabán 2,5 mg BID al tratamiento habitual con AAS 100 mg OD. Las GPC de la ESC de 2019 sobre prevención cardiovascular en pacientes con SCC (3), que se corresponde con la EC, indican que se debería considerar añadir un segundo antitrombótico al AAS 75-100 mg para la prevención a largo plazo en pacientes con SCC en ritmo sinusal si el paciente tiene un alto riesgo de eventos isquémicos y a la vez no alto riesgo de sangrado, mientras que se podría considerar en aquellos con un riesgo isquémico moderado y a la vez no alto riesgo de sangrado (3). Tanto el clopidogrel 75 mg OD, prasugrel 10 mg OD, ticagrelor 60 mg BID y rivaroxabán 2,5 mg BID se consideran en la guía como posibles candidatos para doble terapia en combinación con AAS 75-100 mg OD (3). En el ámbito de tratamiento a largo plazo, la doble antiagregación se ha estudiado principalmente en un escenario de prolongación de esta estrategia más allá de los 12 meses de tratamiento recomendado tras un SCA. Sin embargo, la estrategia de AAS + rivaroxabán se ha estudiado en un escenario algo diferente, en pacientes con SCC con alto riesgo trombótico (3). De acuerdo a la GPC de la ESC (3), se considera que el paciente tiene un alto riesgo de eventos isquémicos si tiene una EC multivaso y al menos uno de los siguientes factores adicionales: a) diabetes mellitus con necesidad de tratamiento farmacológico; b) IM recurrente; c) EAP; d) Insuficiencia renal moderada-grave, con una tasa de filtración glomerular (TFG) entre 15 y 59 ml/min/1,73m². El riesgo isquémico moderado se define en la GPC de la ESC por la presencia de al menos uno de los siguientes factores: a) EC multivaso/difusa; b) diabetes mellitus que requiera tratamiento farmacológico; c) IM recurrente; d) EAP; e) Insuficiencia cardíaca; f) Insuficiencia renal moderada-severa, con una tasa de filtración glomerular (TFG) entre 15 y 59 ml/min/1,73m². La misma GPC define un riesgo alto de sangrado si el paciente presenta: a) Historia de hemorragia intracerebral o ictus isquémico o historia de otra patología intracraneal; b) sangrado gastrointestinal reciente o anemia debida a pérdidas de sangre por vía gastrointestinal u otra patología gastrointestinal asociada con aumento del riesgo de sangrado; c) Insuficiencia hepática; d) Diátesis hemorrágica o coagulopatía; e) Edad muy avanzada o fragilidad; f) Insuficiencia renal que requiera diálisis o con una TFG < 15 ml/min/1,73m² (3).

En cuanto a pacientes con EAP, existen 4 GPC principales en las que se incluyen recomendaciones sobre terapia antitrombótica en EAP sintomática (18-21). La GPC de 2024 sobre EPAD de la ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VES (19) indica que en la EAP sintomática en que no haya existido revascularización vascular reciente debe optarse por la antiagregación plaquetaria simple con AAS 75-325 mg (clase I nivel C-LD) o Clopidogrel 75 mg (clase 1 nivel B-R). Considera también la opción de tratamiento combinado AAS a dosis bajas + rivaroxabán 2,5 mg /12 horas (clase 1 nivel A). Respecto a pacientes en que haya revascularización reciente recomienda rivaroxabán 2,5 mg cada 12 horas + AAS a dosis bajas (clase 1 nivel A) para disminuir el riesgo de MACE o MALE (amputación mayor, revascularización endovascular o quirúrgica de extremidad inferior). También considera como opciones la doble anticoagulación con AAS a dosis bajas y un inhibidor de P2Y₁₂ durante 1-6 meses después de revascularización endovascular (clase 2ª nivel C-LD) o quirúrgica con injerto protésico (clase 2b nivel B-R) en este último caso durante 1 mes. Para pacientes que hayan sufrido revascularización y que estén en tratamiento

anticoagulante a dosis plenas portromboembolismo venoso, fibrilación atrial u otras causas la antiagregación simple es razonable (clase 2a nivel C-LD).

La guía de la SVS de 2024 sobre el manejo de la EPAD asintomática de miembro inferior y claudicación intermitente (20) recomienda para pacientes con claudicación intermitente que han sido sometidos a una intervención endovascular infrainguinal y no tienen mayor riesgo de hemorragia considerar la combinación de AAS en dosis bajas (75-100mg una vez al día) en combinación con dosis bajas de rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares secundarios y de extremidades mayores (clase 2a nivel B). También recomienda esta combinación para pacientes con claudicación intermitente que se han sometido a una endarterectomía infrainguinal o cirugía de bypass y no tienen mayor riesgo de sangrado (clase 2a nivel B).

La guía de la ESC de 2023 (21) sobre el manejo de síndromes coronarios agudos indica que se debe considerar añadir un segundo agente antitrombótico al AAS para prevención secundaria a largo plazo cuando el riesgo isquémico es elevado y no existe riesgo hemorrágico (clase 2ª nivel A). En el caso de pacientes con riesgo isquémico moderado y sin riesgo hemorrágico también podría considerarse un segundo agente antitrombótico (clase 2b nivel A). En una guía previa del 2021 la ESC indica que se necesitan ensayos clínicos que comparen la eficacia y la seguridad de los inhibidores de P2Y12 frente al rivaroxabán a dosis bajas (como segundo agente antitrombótico cualquiera de ellos) o la politerapia con otros inhibidores del factor Xa en dosis bajas y AAS para determinar qué subgrupos se benefician más con cada estrategia.

La de la "European Society of Vascular Medicine" (ESVM) de 2019 incluye al rivaroxabán 2,5 mg +AAS como una opción de tratamiento para los pacientes candidatos, que serían aquellos con EAP sintomática sin alto riesgo de sangrado u otras contraindicaciones que cumplan con los criterios de inclusión del estudio COMPASS (18).

Finalmente, respecto a pacientes con EAP asintomática, la guía de la ESC recomienda en contra del uso del tratamiento antiagregante en pacientes asintomáticos (4) y la guía ESVM no recomienda el tratamiento antiagregante en asintomáticos (18). La guía AHA/ACC recomienda la antiagregación simple para reducir el riesgo de MACE (clase 2a nivel C-EO) (19).

La EVA no solo incluye a pacientes con EC o EAP, sino también a aquellos con ECV. A este respecto, solo el 3,8% de los pacientes del estudio tenía historia de ictus isquémico ≥ 1 mes antes de su inclusión en el estudio, y se excluyó a los pacientes con historia de ictus isquémico no lacunar en el mes anterior o antecedentes de ictus hemorrágico o lacunar, debido a que estos pacientes presentan un mayor riesgo de hemorragia intracraneal. El número de pacientes incluidos es bajo para poder realizar recomendaciones específicas para esta población, que se caracteriza por tener alto riesgo CV pero también alto riesgo hemorrágico.

En análisis de subgrupos del estudio COMPASS, el beneficio absoluto en eficacia tendió a ser menor en pacientes ≥ 75 años (21% de la población del estudio) (RAR = 0,7%; NNH=37) que en pacientes < 75 años (RAR=1,4%), mientras que el aumento en sangrados mayores fue del 2,7% en los pacientes ≥ 75 años. Balanceando eficacia y seguridad, y debido al mayor riesgo absoluto hemorrágico en esta población, parece desfavorable en pacientes ≥ 75 años el beneficio de añadir rivaroxabán al tratamiento habitual con AAS, si bien el uso de rivaroxabán en estos pacientes en la nueva indicación no ha quedado formalmente contraindicado en ficha técnica (8).

Por todo lo mencionado anteriormente, el aspecto más importante que es preciso debatir es la definición de criterios para seleccionar a los candidatos a tratamiento con rivaroxabán 2,5 mg añadido al AAS. Esta población debería englobar a pacientes muy seleccionados con EC y/o EAP con alto riesgo trombotico y sin alto riesgo hemorrágico en los que se considere apropiada la adición de un segundo antitrombótico a la monoterapia con AAS de acuerdo a las GPC disponibles (18-21). En pacientes con riesgo isquémico moderado es particularmente incierto si el potencial

beneficio en eficacia compensa el aumento de riesgo hemorrágico. Existen diversas escalas de puntuación de riesgo trombótico que podrían ayudar en la toma de decisiones entre las que se encuentran la escala de puntuación CART, REACH o SMART-REACH, aunque todas ellas tienen limitaciones (22,23). En un análisis post-hoc se estimó que los pacientes de alto riesgo según las escalas REACH y CART representaron aproximadamente la mitad de los reclutados en el estudio COMPASS (23). De acuerdo al mismo análisis, los MACE prevenidos por cada 100 pacientes tratados durante 30 meses estarían en torno a 2,3 eventos en la población global del estudio, de 3,5 eventos en los pacientes con características de alto riesgo en las escalas REACH y CART y de tan solo 1 evento en los pacientes con características de no alto riesgo (23). En la parte de seguridad, dicho análisis post-hoc solo incluyó los sangrados fatales o con amenaza vital, estimando un aumento de tan solo 0,2 eventos por cada 100 pacientes tratados durante 30 meses. No obstante, considerando los resultados en la variable principal de seguridad del estudio (Tabla 3), el aumento en eventos de sangrado mayor sería de 1,4 cada 100 pacientes a los 30 meses en una población seleccionada como la del COMPASS que excluyó a los pacientes con alto riesgo de sangrado.

Una vez se decide iniciar un segundo antitrombótico, es necesaria una reevaluación periódica del riesgo trombótico y/o hemorrágico, dado que éste puede variar dependiendo de cambios en factores fisiológicos (ej.: insuficiencia renal) o médicos (nuevas enfermedades o tratamientos concomitantes). También es muy importante controlar la adherencia del paciente al tratamiento en cada contacto (24), y motivarlo para reforzar el cumplimiento terapéutico a largo plazo, dado que los pacientes perciben claramente los efectos adversos del tratamiento (ej.: sangrados) y no tanto el efecto preventivo.

Conclusión

La nueva indicación de rivaroxabán se basa en los resultados del estudio pivotal COMPASS, un estudio fase III doble ciego, (N=27.395 pacientes) que comparó dos pautas de rivaroxabán (con o sin AAS) frente a AAS 100 mg OD en la prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad cardiovascular estable y alto riesgo tromboembólico y que se terminó prematuramente por evidencia de beneficio. El 91% de los pacientes tenían antecedentes de EC (62% IM previo), un 27% antecedentes de EAP y un 18% presentaban EC + EAP.

En la población global del estudio, la adición de rivaroxabán 2,5 mg BID a AAS resultó en una reducción significativa de eventos cardiovasculares de 1,3% a los 2 años de seguimiento (NNT=77) y un aumento de hemorragias mayores del 1,2% (NNH=83). Hubo una reducción significativa de la mortalidad global en la población total del estudio (HR=0,82; IC95%: 0,71 a 0,96; RAR=0,72%), fundamentalmente a expensas de los pacientes con EC (HR=0,77; RAR=0,95%). Con los datos de los análisis de subgrupos, y teniendo en cuenta sus limitaciones, el beneficio de añadir rivaroxabán parece desfavorable en pacientes > 75 años, dado que existe un mayor riesgo de hemorragias mayores, y también en los pacientes con solo EAP (sin EC) en los que la reducción del efecto es más modesta en términos absolutos y en los que no se encontró una tendencia positiva en mortalidad.

La validez externa del estudio es cuestionable debido a: 1) los numerosos y estrictos criterios de inclusión y exclusión aplicados que resultaron en una población muy seleccionada de pacientes con EC estable y/o EAP sintomática, con alto riesgo trombótico y sin alto riesgo hemorrágico, lo cual debe trasladarse a la selección de pacientes en la práctica clínica; 2) la implementación de una fase de entrada "run-in" antes de la aleatorización que excluyó a un 10% de pacientes no adherentes o que no habían tolerado la pauta de medicación del estudio en esa fase; 3) la ausencia de control exhaustivo durante el estudio de algunos factores de riesgo CV a pesar de que dos tercios de los pacientes incluidos tenía historia de IM o ictus y el resto presentaba también alto riesgo CV.

Además, el estudio presenta diversas limitaciones derivadas de la interrupción prematura por evidencia de eficacia. Por una parte, la interrupción prematura tiende a sobreestimar el efecto. Por otra parte, esta interrupción resultó en

un periodo de seguimiento de unos 2 años, menor al esperado, y existe incertidumbre sobre si el efecto preventivo se mantendrá a más largo plazo.

Las alternativas disponibles para doble antiagregación junto con AAS para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con EC o EAP sintomática, con alto riesgo de desarrollar acontecimientos isquémicos de acuerdo a las GPC (3) serían los inhibidores P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor), a raíz del estudio COMPASS las guías más recientes consideran también rivaroxabán 2,5 mg BID como alternativa para el doble tratamiento antitrombogénico (18-21). No existen comparaciones directas de rivaroxabán frente a inhibidores P2Y₁₂ utilizados en combinación con AAS en este tipo de pacientes.

Rivaroxabán 2,5 mg sería una opción de tratamiento en pacientes muy seleccionados, con edad < 75 años, EC estable (SCC) y alto riesgo trombotico (afección multivaso y/o IM previo; si < 65 años deben presentar afectación de al menos dos lechos vasculares o al menos dos factores de riesgo adicionales [fumador, diabetes mellitus, TFG < 60 ml/min, insuficiencia cardíaca o ictus isquémico no lacunar]), y que a la vez no presenten alto riesgo hemorrágico en los que se considere apropiada la adición de un antitrombótico a la monoterapia con AAS para la prevención secundaria a largo plazo y no se considere adecuado el uso de un antiagregante inhibidor de P2Y₁₂ por contraindicación, efectos adversos/intolerancia o fracaso terapéutico (proceso trombotico o isquémico) a pesar de existir adherencia al tratamiento.

Cuando se introduce un segundo antitrombótico (antiagregante inhibidor P2Y₁₂ o rivaroxabán), es necesaria una reevaluación periódica del riesgo trombotico y hemorrágico del paciente para valorar la necesidad de continuar con el tratamiento, así como implementar medidas encaminadas a reforzar la adherencia al tratamiento a largo plazo.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, la Asociación de Pacientes Coronarios, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Referencias

1. Khoury H, Lavoie L, Welner S, Folkerts K. The burden of major adverse cardiac events and antiplatelet prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Cardiovasc Ther*. 2016; 34: 115-24.
2. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Röther J, et al. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2318-26.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020; 41: 407-77.
4. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018; 39: 783–816.
5. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 1465–508.
6. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, Pomposelli FB, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg*. 2015; 61: 2S–41S.
7. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010; 304: 1350-7.
8. Ficha técnica de Xarelto (rivaroxabán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/08472006/FT_08472006.pdf [Fecha de acceso: 5 de febrero de 2020]
9. Informe Público de Evaluación Europeo (EPAR). Xarelto (rivaroxabán). Documento: variación H/C/944/II/0058. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-ii-0058-epar-assessment-report-variation_en.pdf [consultado el 11 de febrero de 2020]
10. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1319-30.
11. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanis F, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 205–18.
12. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 219-29.

13. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2019; 157: 403-12.
14. Lamy A, Eikelboom J, Sheth T, Connolly S, Bosch J, Fox KAA, et al. Rivaroxaban, aspirin, or both to prevent early coronary bypass graft occlusion: COMPASS-CABG study. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 121-30.
15. Pocock SJ, Hughes MD. Practical problems in interim analyses, with particular regard to estimation. *Control Clin Trials*. 1989; 10(suppl 4): 209-215.
16. Cho SW, Franchi F, Angiolillo DJ. Role of oral anticoagulant therapy for secondary prevention in patients with stable atherothrombotic disease manifestations. *Ther Adv Hematol*. 2019; 10: 1-12.
17. Hussain MA, Al-Omran M, Creager MA, Anand SS, Verma S, Bhatt DL. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71: 2450-67.
18. Frank U, Nikol S, Belch J, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa*. 2019; 48(Suppl 102): 1-79.
19. Members, W. C., Gornik, H. L., Aronow, H. D., Goodney, P. P., Arya, S., Brewster, L. P., ... & Wilkins, L. R. (2024). 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS guideline for the management of lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 83(24), 2497-2604.
20. Wanhainen, A., Van Herzele, I., Bastos Goncalves, F., Bellmunt Montoya, S., Berard, X., Boyle, J. R., ... & Tsilimparis, N. (2024). European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 clinical practice guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 67(2), 192-331.
21. Byrne, R. A., Rossello, X., Coughlan, J. J., Barbato, E., Berry, C., Chieffo, A., ... & Ibanez, B. (2024). 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes: developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 13(1), 55-161.
22. de Vries TI, Eikelboom JW, Bosch J, Westerink J, Dorresteyn JAN, Alings M, et al. Estimating individual lifetime benefit and bleeding risk of adding rivaroxaban to aspirin for patients with stable cardiovascular disease: results from the COMPASS trial. *Eur Heart J*. 2019; 40: 3771-8.
23. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, Bosch J, Neumann C, Widimsky P, et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 3271-80.
24. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Ascaso JF, Valdivielso P. Estándares SEA 2019 para el control global del riesgo cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler*. 2019; 31(Suppl 1): 1-43.

