

DABIGATRÁN EN FIBRILACION AURICULAR: ¿UNA FORMA SEGURA DE PREVENIR EL STROKE?

DABIGATRAN FOR THE PREVENTION OF STROKE IN ATRIAL FIBRILLATION: IS IT RELIABLE?

MARIELA ONOCKO¹

RESUMEN

La fibrilación auricular se asocia con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos, que puede reducirse a través de la terapia antitrombótica.

Aunque el beneficio del tratamiento antitrombótico para la prevención del ictus se ha demostrado ampliamente en pacientes con esta arritmia, el uso de antagonistas de la vitamina K es infrutilizado, lo que se debe mayormente al riesgo de sangrado asociado.

Los inconvenientes relacionados a la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K han estimulado la investigación de nuevos fármacos anticoagulantes administrables por vía oral, con mejor relación dosis-respuesta, vida media más corta y, sobre todo, mayor eficacia y seguridad sin los controles exhaustivos necesarios para intentar mantener la anticoagulación con warfarina en la ventana terapéutica correcta.

El estudio Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy es el primero en que se demuestra que un fármaco anticoagulante oral presenta un beneficio y una seguridad superiores a los de la warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Este estudio multicéntrico de no inferioridad evaluó el uso dabigatrán etexilato, un inhibidor directo de la trombina, en pacientes con fibrilación auricular y riesgo de accidente cerebrovascular.

Los pacientes fueron asignados al azar a recibir dabigatrán 110 mg dos veces al día (dosis baja), dabigatrán 150 mg dos veces al día (dosis alta) o dosis ajustadas de warfarina. En un seguimiento a dos años se comprobó el beneficio que ofrece esta nueva opción terapéutica, por lo que en octubre de 2010, la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos aprobó su uso para la prevención del ictus y la embolia sistémica en casos de fibrilación auricular no valvular. En los últimos años, se han publicado un sinnúmero de ensayos y subanálisis que demuestran su favorable relación costo-eficacia, por lo que resulta de particular interés en la práctica diaria.

Palabras clave: fibrilación auricular, accidente cerebrovascular, prevención & control, dabigatrán.

ABSTRACT

Atrial fibrillation is associated with increased risk of thromboembolic events, which may be reduced by antithrombotic therapy.

Although the benefits of antithrombotic therapy for stroke prevention have been amply demonstrated in patients with atrial fibrillation, the increased risk of bleeding using vitamin K antagonists causes them to be underused.

Difficulties with vitamin K antagonists have been a stimulus to research new anticoagulant drugs administered orally, with shorter half-life, more efficiency and security, without requiring thorough controls to try to maintain the therapeutic anticoagulation window.

The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy study is the first to show that an oral anticoagulant drug has a benefit and is superior to warfarin in the security of patients with non-valvular atrial fibrillation. This multicenter non-inferiority study evaluated the use of dabigatran etexilate, a thrombin inhibitor, in patients with atrial fibrillation and stroke risk.

Patients were randomized to receive dabigatran 110 mg twice daily (low dose), dabigatran 150 mg twice daily (high dose) or adjusted-dose warfarin. In a two-year follow-up the benefits of this new therapeutic option were verified. In October 2010, the U.S. Food and Drug Administration approved its use for the prevention of stroke and systemic embolism in cases of non-valvular atrial fibrillation. In recent years, studies have been published demonstrating the cost / benefit, which is particularly interesting in daily practice.

Keywords: atrial fibrillation, stroke, prevention & control, dabigatran.

REVISTA CONAREC 2014;30(124):91-100 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es una entidad cuya prevalencia afecta aproximadamente el 1,5 a 2% de la población general,¹ y se asocia a un riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) cinco veces mayor y a una incidencia de insuficiencia cardíaca (IC) tres veces más elevada que en la población general.

Se estima que 1 de cada 4 habitantes mayores de 40 años tendrá FA a lo largo de su vida.² Su diagnóstico precoz resulta primordial porque permite la identificación de pacientes que se verán beneficiados con el uso de terapia antitrombótica.

Hasta hace poco, los agentes antitrombóticos más eficaces fueron los antagonistas de la vitamina K, tales como la warfarina. Sin em-

1. Residencia de Cardiología Clínica. Instituto de Cardiología de Corrientes "Juana F. Cabral". Corrientes, Rep. Argentina.

Esta monografía obtuvo el primer premio en el concurso auspiciado por Boehringer Ingelheim llevado a cabo durante las XXXIII Jornadas Interresidencias de Cardiología, Rosario 2013.

Correspondencia: mariela_6686@hotmail.com

Recibido: 17/11/2013 | Aceptado: 5/12/2013

bargo, su uso se vio limitado por presentar una ventana terapéutica estrecha, alta variabilidad intra- e interindividual, necesidad de monitoreo terapéutico y riesgo de sangrado.³

Recientemente, se han evaluado numerosos trabajos en fase III demostrando la seguridad y eficacia de nuevos anticoagulantes orales para la prevención del *stroke* y eventos cardioembólicos.

El dabigatrán es el primer nuevo agente antitrombótico aprobado para la prevención de *ictus* en la fibrilación auricular desde la introducción de la warfarina hace más de 50 años y su uso a largo plazo está disponible en los Estados Unidos y Canadá desde el año 2010.⁴ Se trata de un verdadero reto en la práctica clínica, en la que existe una amplia gama de opciones terapéuticas y un sinnúmero de ensayos clínicos que demostraron su aplicabilidad así como su costo-efectividad.

DESARROLLO

La fibrilación auricular es la arritmia sostenida crónica más común. Su prevalencia se incrementa con la edad, desde <0,5% a los 40-50 años hasta el 5-15% a partir de los 80 años.⁵

Go et al. estiman que 3 millones de norteamericanos padecerán FA en el año 2020 y 5,6 millones en 2050.⁶ Sin embargo, otros estudios epidemiológicos más recientes, como el de Miyasaka et al., consideran que la cifra de pacientes con FA alcanzará casi 9 millones en 2020 y 16 millones en 2050 si se mantiene la tasa de aumento del 12% que se ha observado en los últimos 21 años.⁷

La prevalencia de la fibrilación auricular varía también según el género. En los hombres, esta varió de 0,2% en los menores de 55 años a más de 11% entre los de 85 años o más; mientras que en las mujeres, la prevalencia aumentó del 0,1% en menores de 55 años al 9,1% entre las personas de 85 años o más.⁸

El aspecto étnico también muestra algunas variaciones en registros sobre incidencia de fibrilación auricular. La raza negra parece mostrar menor predisposición al compararla con poblaciones de raza caucásica, aunque la prevalencia en la población general es sólo un poco menor.⁹

La FA es un factor de riesgo importante de morbilidad y mortalidad por accidente cerebrovascular y tromboembolismo.¹ Múltiples cohortes muestran una asociación entre FA y mortalidad. Aunque no se conoce con precisión el mecanismo, se asociaría a un estado protrombótico que incrementa el riesgo de *ictus* con respecto a la población general ajustada por edad.⁷

En el estudio de Framingham, el riesgo de *stroke* fue de 4 a 5 veces mayor en los pacientes con FA que en los que no la tenían.²

Además de las altas tasas de mortalidad, la morbilidad atribuida merece especial atención. La FA se asocia con un aumento de 5 veces en el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, que es la principal causa de discapacidad en los Estados Unidos. Aproximadamente 15 a 20% del total de accidentes cerebrovasculares (75.000 *ictus*/año) son atribuibles a esta arritmia.⁸

Por otra lado, se comportaría como un predictor independiente de recurrencia de *ictus* y de gravedad del *stroke*, con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y embolia en pacientes con historia previa de *ictus* o ataque isquémico transitorio (AIT; RR=2,5).⁹

Por todo ello, varios estudios han evaluado el rol del tratamiento anticoagulante en pacientes con FA.

Metaanálisis de estudios de prevención primaria informaron sobre la eficacia y seguridad de la warfarina comparada con placebo y aspirina.

Se demostró que esta es más eficaz que el placebo para la prevención primaria de accidentes cerebrovasculares (*odds ratio* [OR]=0,30; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,19-0,48), aunque la evidencia sugiere un mayor riesgo de sangrado (OR=1,90; IC95%: 0,89-4,00).¹⁰

En lo que respecta a la evidencia de aspirina vs. placebo, sugiere mayor prevención de ictus (OR=0,68; IC95%: 0,46-1,02), pero no fue concluyente para el riesgo de sangrado (OR=0,82; IC95%: 0,37-1,78).¹¹

Finalmente, al compararse warfarina vs. aspirina en prevención primaria, se demostró menor riesgo de *stroke* con warfarina (OR=0,66; IC95%: 0,45-0,99), a expensas de una mayor tasa de sangrado (OR=1,61; IC95%: 0,75-3,44).

La evidencia sugiere que el empleo de dosis ajustadas de warfarina es más eficaz para la prevención del accidente cerebrovascular que el de warfarina en dosis bajas (OR=0,52; IC95%: 0,25-1,08) o warfarina en dosis bajas más aspirina (OR=0,44; IC95%: 0,14-1,39), pero aumentó el riesgo de hemorragia mayor (OR=1,4; IC95%: 0,72-2,7).¹²

En prevención secundaria, dos grandes ensayos compararon el uso de warfarina vs. aspirina.^{13,14} En uno de ellos, los pacientes fueron estratificados según su elegibilidad para la terapia con anticoagulantes.

Se demostró que entre los pacientes elegibles tratados con warfarina, esta fue más eficaz para la prevención del accidente cerebrovascular (OR=0,38; IC95%: 0,22-0,66; p=0,001), pero se asoció a un mayor número de episodios de sangrado mayor (OR=4,1; IC95%: 1,2-14; p=0,029) que el grupo placebo.

Para los pacientes no elegibles para el tratamiento anticoagulante, no hay diferencia en la eficacia o el riesgo de sangrado demostrado al comparar la aspirina con placebo. Esto sugiere que en las personas con un bajo riesgo de *stroke*, la aspirina puede ser útil; sin embargo, no hay suficiente evidencia publicada respecto del uso de otros agentes antitrombóticos.^{15,16}

Está claro que la terapia anticoagulante reduce el riesgo de accidente cerebrovascular y es mayor el beneficio en pacientes con mayor riesgo absoluto. No obstante, sigue siendo infrautilizada sobre todo en pacientes ancianos, lo que podría explicarse por su mayor tasa de sangrado.

La elección de la terapia antitrombótica óptima para un paciente dado dependerá del riesgo de eventos tromboembólicos y su adecuada evaluación mediante esquemas de estratificación validados, tales como el CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASC,^{1,8} recomendándose la presencia de al menos un factor de riesgo de accidente cerebrovascular para el inicio de tratamiento antitrombótico e incluyendo antagonistas de la vitamina K adecuadamente controlados (RIN: 2-3 con un alto porcentaje de tiempo en rango terapéutico) o alguno de los nuevos anticoagulantes orales.¹⁷

La decisión de inicio de tromboprofilaxis dependerá del equilibrio entre el riesgo de *ictus* frente al riesgo de hemorragia mayor, especialmente intracraneal, que es la complicación más temida de la anticoagulación y confiere un alto riesgo de muerte y discapacidad.^{1,8}

La anticoagulación oral se ha limitado al uso de antagonistas de la vitamina K (AVK) durante más de 60 años, ya que han demostrado ser eficaces para la prevención de tromboembolismo venoso y arterial en la enfermedad cardiovascular, pero su farmacodinamia así como la variabilidad en la respuesta interindividual e intraindividual resultan difíciles de predecir, por lo que se hace necesaria la monitorización continua.¹⁸

Esto llevó a la investigación de numerosas sustancias en la última década en un intento de responder a las deficiencias de los AVK. Surgen así dos nuevos grupos de anticoagulantes orales: los inhibidores directos de la trombina y los inhibidores directos del factor Xa. En contraste con los AVK, que bloquean la formación de múltiples factores de la cascada de anticoagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X), estos fármacos bloquean la actividad en un solo paso.

El dabigatrán etexilato es una pequeña molécula que actúa por vía oral inhibiendo en forma directa la trombina (factor IIa).

Se trata de un profármaco que se convierte en metabolito activo, con baja biodisponibilidad (6%), por lo que se requieren altas dosis para mantener concentraciones plasmáticas terapéuticas.¹⁹

Tras su absorción, comparten la circulación portal la forma activa y el profármaco, que termina por ser hidrolizado por esterasas en el hígado y el plasma.²⁰

Mediante la inhibición de la trombina, el dabigatrán reduce la formación de fibrina, amortigua la retroalimentación positiva de la cascada de la coagulación, inhibe la activación plaquetaria mediada por la trombina y reduce la inhibición de la fibrinólisis. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 2-3 horas después de la administración oral, con una vida media de 12-14 hs.²⁰ El 80% del fármaco se excreta por vía renal, lo cual tiene que ser considerado en pacientes con alteración de la función renal.

Por otro lado, se trata de una droga potencialmente segura en pacientes con insuficiencia hepática moderada ya que su metabolismo es independiente del citocromo P450.²¹ Sin embargo, el dabigatrán etexilato es sustrato de la glucoproteína P, un transportador de membrana que regula el flujo celular de múltiples fármacos, hormonas y nutrientes, determinando las principales interacciones farmacológicas.

Diversos fármacos, como la rifampicina o la carbamazepina, aumentan la actividad de la glucoproteína P, lo que puede causar una reducción en la concentración plasmática del dabigatrán al reducir su reabsorción en el tubo digestivo.

En sentido opuesto, inhibidores de la glucoproteína P como la amiodarona, la quinidina o el verapamilo pueden incrementar la concentración plasmática de dabigatrán.

El uso concomitante de inhibidores potentes de la glucoproteína P, como el ketoconazol por vía sistémica, la ciclosporina, el itraconazol o el tacrolimus, está contraindicado por el riesgo de acumulación de dabigatrán.

HR acumulativo

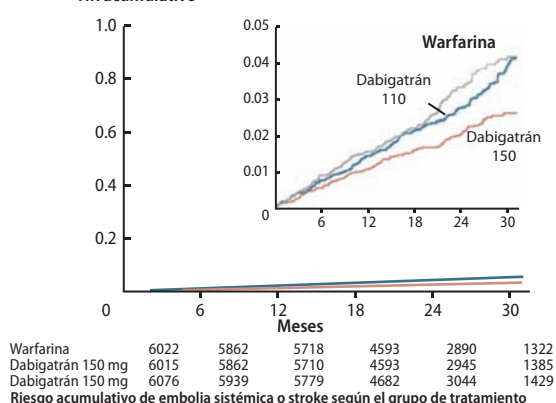


Gráfico 1. Riesgo acumulativo de embolia sistémica o stroke según el grupo de tratamiento.

Las interacciones farmacodinámicas con otros antitrombóticos aún están escasamente estudiadas.

Este nuevo anticoagulante actualmente utilizado fue evaluado en un gran estudio aleatorizado y multicéntrico, el *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy* (RE-LY), en el que se comparó con warfarina en 18.113 pacientes con FA no valvular.²²

Los participantes elegibles tenían al menos 1 factor de riesgo para el accidente cerebrovascular y se excluyeron aquellos pacientes que presentaban enfermedad valvular, ACV reciente o incapacitante, cirugía reciente, coagulopatías conocidas, hipertensión arterial no controlada, cirugía o ablación planificada de FA, causas reversibles de FA, enfermedad renal severa (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), enfermedad hepática activa o embarazo.

Dos dosis de dabigatrán fueron evaluadas (110 mg y 150 mg dos veces al día) para demostrar no inferioridad frente a warfarina.

La edad media de la población fue de 71 años y el 63,6% eran de sexo masculino. La mitad de los pacientes recibía terapia a largo plazo con antagonistas de la vitamina K y presentaba una puntuación de riesgo (*score* CHADS₂) de 2,1.

Ambas dosis cumplieron los criterios de no inferioridad respecto de la warfarina en la reducción del riesgo de *ictus* y embolia sistémica. Además, se demostró que la dosis superior (dabigatrán 150 mg/12 hs) cumplía criterios de superioridad con el punto de cálculo y el intervalo de confianza del 95% (IC95%) muy por debajo de la línea de unidad y un valor de $p < 0,001$ (Gráfico 1).

Los porcentajes anuales de pacientes que sufrieron *ictus*/embolia fueron el 1,69% con warfarina, el 1,53% con dabigatrán 110 mg c/12 hs y el 1,11% con dabigatrán 150 mg c/12 hs (reducción del riesgo relativo del 34% respecto de la warfarina).

En el grupo de warfarina, los valores de razón internacional normalizada (RIN) estuvieron dentro del rango terapéutico en el 64,4% de los casos.²³

Al evaluarse el punto de seguridad, se demostró menor tasa de sangrado mayor con dabigatrán 120 mg c/12 hs comparado con warfarina, pero con tasas similares cuando se la dosis utilizada fue de 150 mg c/12 hs. Sin embargo, ambas dosis redujeron significativamente el *ictus* hemorrágico ($p < 0,001$).

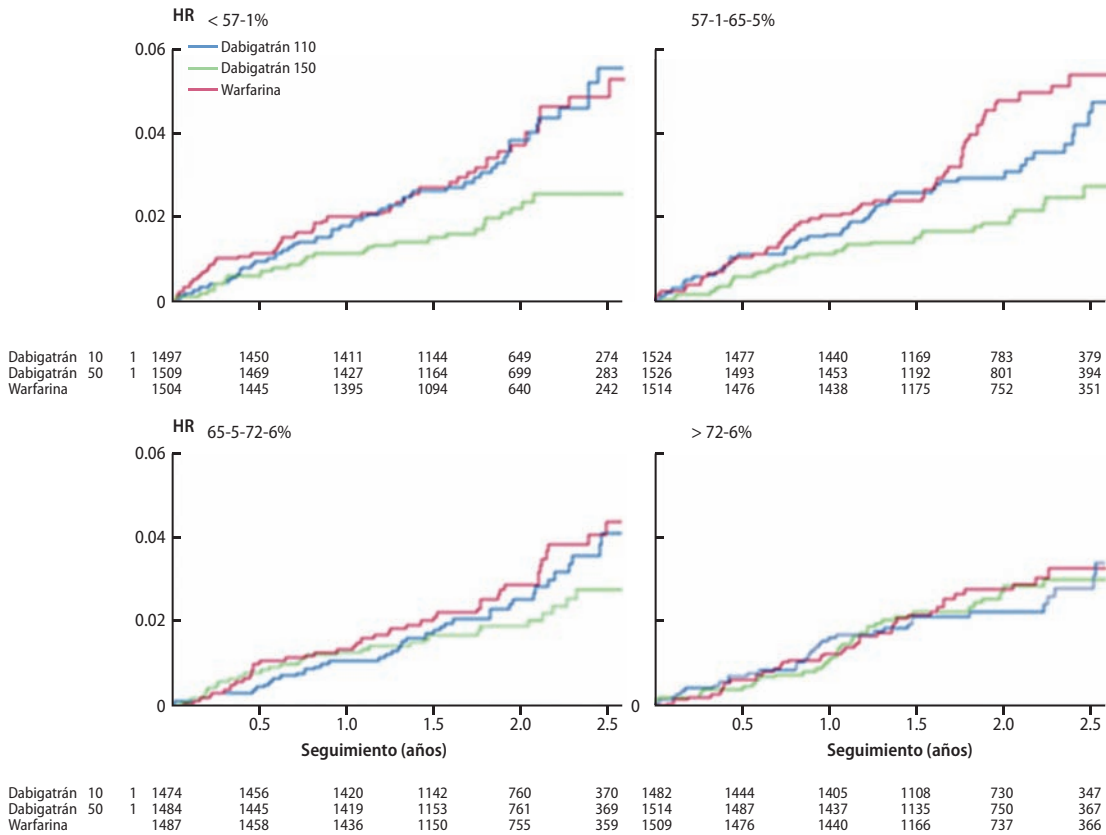


Gráfico 2. Punto final primario en los diferentes cuartiles según el tiempo de rango terapéutico.

Los efectos adversos con warfarina y dabigatrán fueron similares, con excepción de dispepsia, que ocurrió en el 5,8% de los pacientes tratados con warfarina, comparado con el 11,8 y el 11,3% de los pacientes tratados con 110 mg/12 hs o 150 mg/12 hs de dabigatrán ($p < 0,001$), respectivamente. Esto podría explicarse por la presencia de un núcleo de ácido tartárico en la cápsula de dabigatrán que asegura su absorción independientemente del pH gástrico. Comentario adicional merece la mayor incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) detectada con ambas dosis de dabigatrán, evento ya detectado con ximelagatrán.

La tasa de IAM fue superior en cifras, aunque no estadísticamente significativa, con dabigatrán que con warfarina (warfarina, 0,64% por año; dabigatrán 110 mg, 0,82% por año; y dabigatrán 150 mg, 0,81% por año).

No está claro si este hallazgo se debe a un efecto adverso del dabigatrán o a un efecto protector de la warfarina contra el infarto.²⁴ Sin embargo, el REDEEM *study*²⁵, un estudio en fase 2 que evaluó el uso de dabigatrán en pacientes con síndrome coronario agudo con y sin elevación persistente del segmento ST, no demostró diferencias estadísticamente significativas en eventos isquémicos al comparar con placebo.

Un registro publicado recientemente cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del dabigatrán respecto de la warfarina, tampoco demostró mayor incidencia de IAM con el uso de ambas dosis de dabigatrán (110 y 150 mg c/12 hs), incluso en el subgrupo

de pacientes que presentó seguimiento a 1 año. En este mismo registro, se constató menor riesgo de muerte, sangrado intracraneal y embolia pulmonar con dabigatrán, con resultados similares a la warfarina respecto de tasa de *stroke* y riesgo de sangrado.²⁶

La dosis de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día es la recomendada como alternativa a los AVK en pacientes con FA no valvular y riesgo significativo de embolia ($CHADS_2 \geq 1$)²⁷⁻²⁸ en pacientes con aclaramiento de creatinina > 30 ml/min.

Dado que la eliminación de dabigatrán es predominantemente renal (80%), su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Comparados con controles sanos, el área bajo la curva de concentración plasmática de dabigatrán es 1,5, 3,2 y 6,3 veces mayor en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente.²⁹ Por ello, se recomienda la determinación de la función renal en todo paciente antes de su utilización.

El uso en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina de 15 a 30 ml/min), en dosis de 75 mg dos veces al día, comercializada actualmente en la Unión Europea, no fue evaluado en el ensayo RE-LY.²² Sin embargo, actualmente se están reclutando pacientes con historia de FA no valvular, a fin de evaluar la farmacocinética de esta droga en pacientes con fallo renal severo.³⁰

En un menor porcentaje (20%), el dabigatrán es eliminado por vía hepática.³¹ Sin embargo, no hay información clínica suficiente respecto de su uso en pacientes con insuficiencia hepática debido a

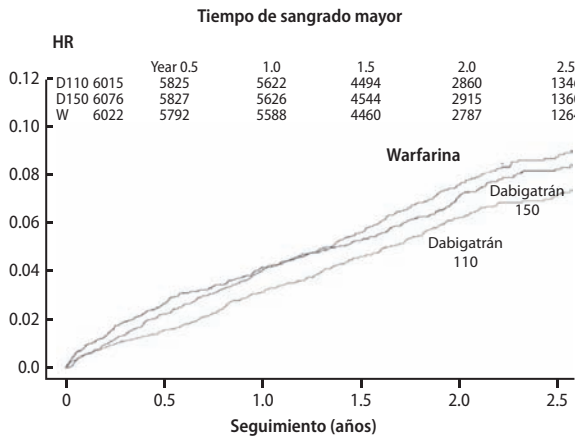


Gráfico 3. Tiempo de sangrado mayor.

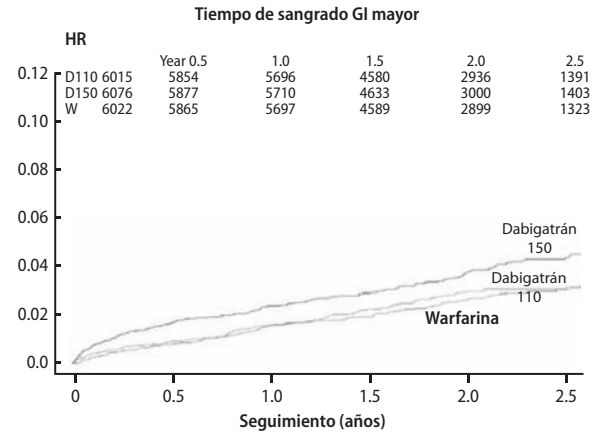


Gráfico 4. Tiempo de sangrado gastrointestinal mayor.

que el estudio RE-LY excluyó aquellos que presentaron transaminasas 2 veces por encima de los valores normales, por lo que su uso está contraindicado en estas circunstancias, aunque el seguimiento de los pacientes incluidos no demostró hepatotoxicidad. Desde la publicación inicial del estudio RE-LY, se han analizado diferentes subgrupos, y los resultados de estos concuerdan con los del estudio original.

Al evaluarse el subgrupo de pacientes asignados aleatoriamente a warfarina según el tiempo medio de rango de anticoagulación (RIN: 2-3),³² se observó una asociación significativa entre los diferentes cuartiles (tiempo medio en rango de anticoagulación <53,6%, 53,6 a 67,2%, 67,3 a 78,4% y >78,4%) y el riesgo de *ictus* y embolia sistémica (2,34%, 1,72%, 1,42% y 1,25%; $p=0,0010$), sangrado mayor (4,95%, 3,71%, 2,98% y 2,65%; $p<0,0001$), mortalidad total (7,48%, 3,30%, 2,27% y 2,65%; $p<0,0001$) y el punto combinado de *stroke*, embolia sistémica, embolia pulmonar, muerte y sangrado mayor (12,32%, 7,35%, 5,55% y 5,4%; $p<0,0001$), demostrándose la importancia de un adecuado control en aquellos pacientes en quienes se emplee el uso de cumarínicos.

Por otro lado, la comparación de cada uno de estos grupos con el uso de dabigatrán mostró beneficio de este último sobre la warfarina respecto al riesgo *stroke* o embolia sistémica, independientemente del cuartil evaluado (Gráfico 2).

En la población total, la tasa de sangrado mayor fue de 3,57% por año (421/6.022) en el grupo warfarina frente al 2,87% por año (342/6.015) en el grupo de 110 mg de dabigatrán (superioridad $p=0,003$) y 3,32% por año (399/6.076) en el grupo que recibió 150 mg de dabigatrán (superioridad $p=0,31$), siendo mayor en aquellos pacientes que pertenecieron a los cuartiles más bajos.

Existe evidencia a favor del dabigatrán sobre la warfarina en la prevención del *stroke* y embolias sistémicas, beneficios demostrados tanto en prevención primaria como secundaria.^{33,34}

Del total de pacientes evaluados en el estudio RE-LY, 1195 de los pacientes aleatorizados al grupo de dabigatrán 110 mg (D110), 1.233 del grupo de dabigatrán 150 mg (D150) y 1195 del grupo de warfarina presentaron historia de AIT o ACV previos. El punto final primario ocurrió en 65 pacientes (2,78% por año) del grupo warfarina comparados con 55 (2,32% por año) en el grupo dabigatrán 110 mg y 51 (2,07% por año) en el grupo dabigatrán 150 mg.

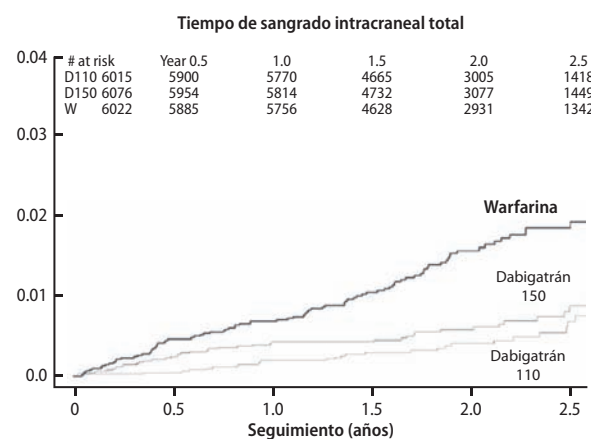


Gráfico 5. Tiempo de sangrado intracraneal total.

Los efectos de ambas dosis de dabigatrán en comparación con warfarina no fueron significativamente diferentes entre los pacientes con antecedentes de AIT o ACV previos o *de novo*. El riesgo de hemorragia mayor fue similar con dosis altas de dabigatrán (riesgo relativo [RR]=1,01; IC95%: 0,77-1,34) y menores al utilizarse dosis de 110 mg (RR=0,66; IC95%: 0,48-0,90).³⁵

En relación con el riesgo calculado mediante esquemas de estratificación validados como el *score* CHADS₂,³⁶ se pudo demostrar mediante un análisis *post hoc* el impacto del uso de dabigatrán comparado con tres grupos de pacientes: CHADS₂ 0-1 (n=5.775), 2 (n=6.455) y 3-6 (n=5.882).

El porcentaje de *ictus* o embolias sistémicas se incrementó un punto por cada punto del *score* CHADS₂; de este modo, se presentó en el 0,53% por año con CHADS₂ de 0, y en el 5,40% por año con CHADS₂ de 6 ($p<0,001$).

Por otro lado, los porcentajes anuales de otros puntos evaluados en todos los participantes con CHADS₂ de 0-1, 2 y 3-6 fueron, respectivamente: sangrado mayor, 2,26%, 3,11% y 4,42%; sangrado intracraneal, 0,31%, 0,40% y 0,61%; mortalidad vascular, 1,35%, 2,39% y 3,68%; diferencias estadísticamente significativas.

Los porcentajes de *ictus* o embolia sistémica en la rama dabigatrán 150 mg y de sangrado intracraneal en las ramas de dabigatrán 150 mg y 110 mg fueron menores que en el de warfarina.

Esta reducción con dabigatrán 150 mg fue consistente en todos los grupos de riesgo CHADS₂, con resultados similares en los pacientes tratados con dabigatrán 110 mg respecto de warfarina. Es conocido el mayor riesgo de sangrado asociado a la edad,³⁷ por lo que surge la necesidad de evaluar la seguridad de dabigatrán frente a warfarina en los diferentes grupos etarios. Dabigatrán 110 mg dos veces al día en comparación con la warfarina se asoció con un menor riesgo de hemorragia mayor (2,87% vs. 3,57%; p=0,002), incluyendo hemorragia intracraneal (0,23% vs. 0,76%; p=0,001) y sangrado potencialmente mortal (1,24% vs. 1,85%; p=0,001), sin diferencias en el riesgo de hemorragia extracraneal (2,66% vs. 2,84%; p=0,42); mientras que la dosis de dabigatrán 150 mg dos veces al día se asoció a tasas similares a las de warfarina de hemorragia mayor (3,31% vs. 3,57%; p=0,32) y hemorragia extracraneal (3,02% vs. 2,84%; p=0,36), pero con mayor tasa de sangrado gastrointestinal (1,85% vs. 1,25%; p=0,001) y menor hemorragia intracraneal (0,32% vs. 0,76%; p=0,001), como puede observarse en los **Gráficos 3, 4 y 5**.

Al evaluarse los diferentes grupos de edad en el total de pacientes incluidos en el estudio RE-LY,^{22,38} ambas dosis de dabigatrán en comparación con warfarina tienen menor riesgo de sangrado extracraneal e intracraneal en los pacientes menores de 75 años.

En aquellos de edad ≥ 75 años, el riesgo de sangrado intracraneal es menor, pero el de sangrado extracraneal es similar o superior con ambas dosis de dabigatrán que con warfarina.

El riesgo de sangrado también aumenta conforme disminuye el aclaramiento de creatinina y con el uso concomitante de ácido acetilsalicílico, pero no hubo interacción entre ambos y los tratamientos aleatorizados.

Al evaluarse el impacto que podría generar sobre los resultados el haber estado o no anticoagulado previamente, asumiéndose como hipótesis que aquellos pacientes que habían recibido anticoagulación previa estarían mejor controlados, se dividió a la población en dos grupos: pacientes que nunca habían tomado AVK y pacientes que no estaban tomando AVK en el momento de la aleatorización. El objetivo primario no mostró diferencias entre los dos grupos de pacientes y las tres ramas de tratamiento (warfarina, D150 o D110). La única excepción fue el objetivo secundario combinado de sangrado de riesgo vital, *ictus* incapacitante y muerte en el grupo de D150 comparado con warfarina y sólo en el análisis del subgrupo de pacientes que no estaban tomando AVK en el momento de la aleatorización (p<0,04). Debe tenerse presente, que las características de la población no eran homogéneas entre ambos grupos.³⁹

Esta nueva opción terapéutica debe considerarse en aquellos pacientes en quienes se intente la cardioversión (CV) a ritmo sinusal, también estudiado en un subgrupo de pacientes del RE-LY²²⁻⁴⁰. Del total de pacientes incluidos, en el 85,6%, 81,9% y 83,3% de los pacientes tratados con dabigatrán 110 mg, dabigatrán 150 mg y warfarina, respectivamente, se realizó cardioversión (en su mayoría eléctrica).

Se realizó ecocardiografía transesofágica (ETE) previo a la CV en el 25,5% del grupo D110, el 24,1% del grupo D150 y el 13,3% de la rama warfarina.

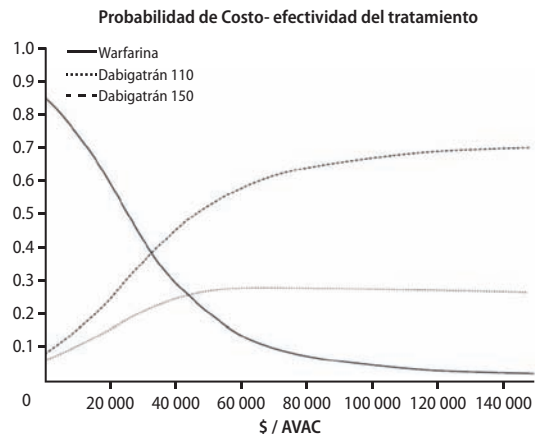


Gráfico 6. Probabilidad de costo-efectividad del tratamiento.

Se pudo demostrar una frecuencia de *ictus* y sangrado mayor en los 30 días muy baja en los tres grupos, independientemente de la realización o no de ecocardiograma transesofágico previo, por lo que el dabigatrán resulta un tratamiento alternativo a la warfarina en este grupo de pacientes.

Es conocido el impacto que representa el antecedente de fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y su alta tasa de morbimortalidad.

Del total de población estudiada en el estudio RE-LY, 4.904 presentaron antecedente de insuficiencia cardíaca (IC) sintomática. Al analizarse las tres ramas de tratamiento en este subgrupo, el riesgo anual de *stroke* o embolia sistémica fue de 1,92% para el grupo warfarina frente a 1,90% en el grupo dabigatrán 110 mg (*hazard ratio* [HR]=0,99; IC95%: 0,69-1,42) y 1,44% para dabigatrán 150 mg (HR=0,75; IC95%: 0,51-1,10), sin diferencias en cuanto a las tasas de hemorragia mayor y con tasas de hemorragia intracraneal significativamente menores para las dos dosis de dabigatrán comparadas con warfarina.

Estos resultados fueron consistentes entre aquellos con y sin deterioro de la fracción eyección del ventrículo izquierdo.⁴¹

En base a los resultados del estudio RE-LY,²² el dabigatrán etexilato ha sido aprobado tanto por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), así como en muchos países en todo el mundo para la prevención del *ictus* y la embolia sistémica¹.

En el caso de la EMA, su utilización fue aprobada en pacientes con FA no valvular con al menos un factor de riesgo, a saber: ACV previo, AIT o embolia sistémica; FEVI <40%; insuficiencia cardíaca sintomática y edad ≥ 75 años o ≥ 65 años con uno de los siguientes: diabetes, enfermedad coronaria y/o hipertensión arterial; estando disponibles tanto dosis de 110 mg como de 150 mg c/12 hs.¹

En el caso de la FDA, sólo se ha aprobado el uso de 150 mg dos veces al día, y en casos de pacientes con insuficiencia renal grave se recomiendan dosis de 75 mg c/12 hs.¹

Existe clara evidencia en cuanto a los beneficios clínicos que ofrece el dabigatrán frente a la warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular y al menos un factor de riesgo de accidente cerebrovascular. Sin embargo, estos beneficios no son solamente clínicos sino también económicos.

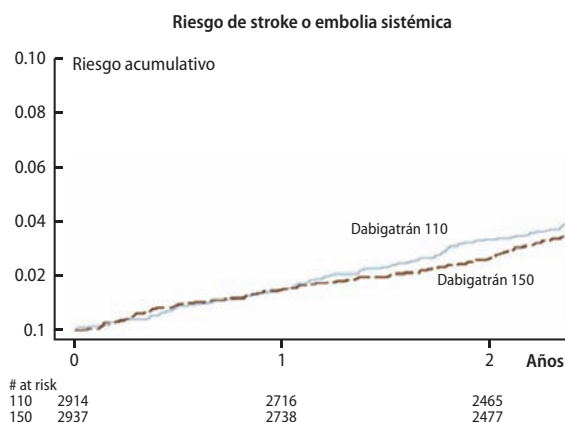


Gráfico 7. Riesgo de *stroke* o embolia sistémica.

Debe tenerse presente que la FA representa la segunda entidad cardiovascular más frecuente en los Estados Unidos, que afecta al menos a 2,3 millones de estadounidenses y al 10% de adultos mayores de 80 años.⁴² Es responsable del 15% de los 700.000 *strokes* en los Estados Unidos cada año, que generan 57.900 millones de dólares anuales en costos directos e indirectos.⁴³

A partir de los resultados de RE-LY se diseñaron diferentes modelos de análisis que compararon costo-efectividad del dabigatrán, así como años de vida ajustados a calidad (AVAC), en relación a dosis ajustadas de warfarina.^{44,45} Se estima un costo anual de 545 dólares para la warfarina combinada con una media de 14 tests de RIN y los costos mínimos de cada visita médica por año, y se asigna un costo real para dabigatrán de 1.847 dólares por año (9 dólares/día). En pacientes con riesgo intermedio de hemorragia mayor (3% por año), la terapia más costo-efectiva dependerá del riesgo de *stroke*.⁴⁴

El uso de altas dosis de dabigatrán fue la terapia más rentable y más eficaz, proporcionando un AVAC adicional sobre la warfarina de 0,56 (**Gráfico 6**).

Los beneficios de dabigatrán y su perdurabilidad a través del tiempo fueron evaluados en el estudio RELY-ABLE.⁴⁶ Este incluyó 5.851 pacientes (48% de los pacientes incluidos originalmente en la rama dabigatrán del estudio RE-LY) con el objetivo de proporcionar información adicional sobre el seguimiento a largo plazo de los pacientes aleatorizados a ambas dosis de dabigatrán, a fin de evaluar los efectos con un adicional de 2,3 años. Los puntos evaluados en el estudio de RELY-ABLE fueron los mismos que los de RE-LY:²² accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico), embolia sistémica, infarto de miocardio, embolia pulmonar, muerte vascular y mortalidad total.

Los puntos de seguridad incluidos fueron: hemorragia mayor, hemorragia potencialmente mortal, sangrado menor y trombosis venosa profunda.

El beneficio clínico neto se definió como el combinado de accidente cerebrovascular, embolia sistémica, infarto de miocardio, embolia pulmonar, muerte o sangrado.

En el seguimiento a 28 meses, el 13,8% de la rama D110 y 14,6% de la rama D150 fueron discontinuados permanentemente del estudio.

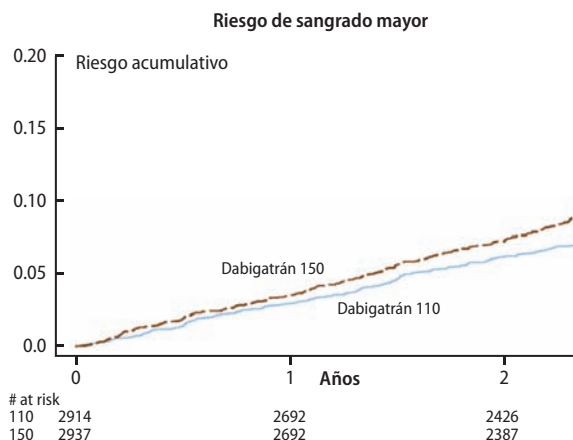


Gráfico 8. Riesgo acumulativo de sangrado mayor.

Los pacientes aleatorizados a ambas dosis no presentaron diferencias demográficas estadísticamente significativas.

Durante el RELY-ABLE, el riesgo de *stroke* o embolia sistémica fueron 1,46% y 1,60% por año en los grupos dabigatrán 150 y 110 mg, respectivamente (HR=0,91; IC95%: 0,69-1,20), como puede observarse en el **Gráfico 7**.

Las tasas anuales de *ictus* isquémico (incluyendo *stroke* de causa incierta) fueron 1,15% y 1,24% en dabigatrán 150 y 110 mg, respectivamente (HR=0,92; IC95%: 0,67-1,27), mientras que el riesgo de *ictus* hemorrágico fue similar en los dos grupos de tratamiento (0,13% y 0,14% por año en dabigatrán 150 y 110 mg, respectivamente).

No se constataron entre ambos grupos diferencias significativas en cuanto al riesgo de infarto de miocardio, que se presentó con una incidencia anual de 0,69% y 0,72% en las ramas D110 y D150, respectivamente.

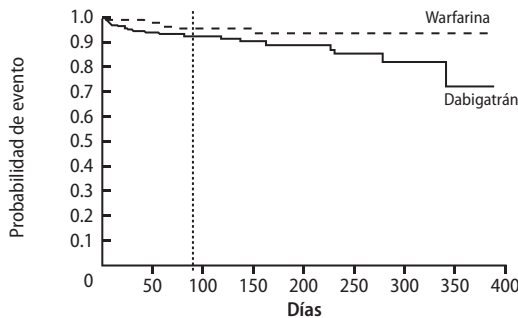
Al evaluarse los puntos de seguridad, las tasas anuales de hemorragia mayor fueron de 3,74% y 2,99% en D150 y D110, respectivamente (HR=1,26; IC95%: 1,04-1,53). Durante el seguimiento, eventos adversos graves se produjeron en 1.067 (36,3%) y 982 (33,7%) pacientes con dabigatrán 150 y 110 mg, respectivamente (**Gráfico 8**).

Se reportaron síntomas dispépticos en 141 (4,8%) y 156 (5,3%) pacientes de las ramas 110 y 150 mg, respectivamente.

La elevación de enzimas hepáticas 3 veces por encima del límite superior normal, junto con la elevación de la bilirrubina total 2 veces por encima del límite superior normal, se produjeron en 4 y 1 pacientes de las ramas D110 y D150, respectivamente.

Luego de un seguimiento de 28 meses, se constató mayor tasa de hemorragia mayor con dabigatrán 150 mg dos veces al día frente a 110 mg, con tasa similares de *ictus* y muerte.

Si bien con el advenimiento del dabigatrán a la industria farmacéutica surge una nueva opción terapéutica para la prevención del *stroke* y eventos cardioembólicos en pacientes con fibrilación auricular, debe recalarse que sus beneficios fueron evaluados en pacientes no valvulares, y que incluso es perjudicial en aquellos con antecedentes de reemplazo valvular aórtico y/o mitral, como pudo reflejarse en el RE-ALIGN *Study*.⁴⁷ Este trabajo fue interrumpido prematuramente al demostrar una mayor tasa de *stroke* isquémico o

1° Evento tromboembólico

Dabigatrán	168	156	126	108	73	44	15	7
Warfarina	84	82	66	55	40	22	9	4

Gráfico 9. Primer evento tromboembólico.

inespecífico (5% vs. 0%) y sangrado mayor (4% vs. 2%) en el grupo dabigatrán comparado con warfarina (**Gráficos 9 y 10**).

Considerando la evidencia disponible hasta el momento, el dabigatrán resulta una opción terapéutica interesante para un amplio grupo de pacientes.

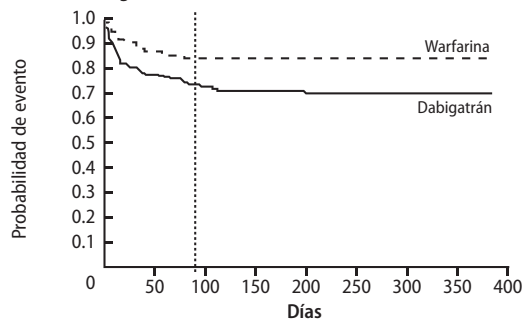
Sin embargo, no deben dejarse de lado sus posibles complicaciones y contraindicaciones, así como aquellos puntos aún controvertidos que intentan explicarse mediante un sinnúmero de ensayos actualmente en desarrollo.

CONCLUSIONES

La fibrilación auricular es una entidad frecuente, que afecta aproximadamente al 1-2% de la población mundial,³⁰ cuya prevalencia aumenta con la edad.

Se asocia con mayor riesgo de tromboembolismo y es el factor más prevalente para el ictus cardioembólico.

Los antagonistas de la vitamina K han sido el estándar de tratamiento en pacientes con FA, debido a su alta eficacia para preve-

1° Evento hemorrágico

Dabigatrán	168	129	103	86	58	32	11	6
Warfarina	84	73	56	50	38	22	11	4

Gráfico 10. Primer evento hemorrágico.

nir los episodios embólicos, comparados con placebo y antiagregación plaquetaria.³³ Sin embargo, presenta dos limitaciones importantes en la práctica clínica: un estrecho rango terapéutico de anticoagulación y una gran variabilidad de respuestas intra- e interindividuales que podría explicarse por sus interacciones con ciertos componentes de la dieta y el uso de otros medicamentos.

El empleo de anticoagulantes cumarínicos requiere un control de laboratorio estricto para alcanzar una adecuada anticoagulación.^{34,35}

En contraste, el dabigatrán tiene un efecto predecible sobre la anticoagulación, y la vigilancia de rutina es, por lo tanto, innecesaria. Por esta razón, es probable que esta nueva opción de tratamiento en pacientes con fibrilación auricular no valvular sea conveniente, ya que parece ser al menos tan eficaz como la warfarina para la prevención del accidente cerebrovascular, y con tasas similares de eventos hemorrágicos.

Desde la publicación inicial del estudio, se han analizado diferentes subgrupos y los resultados de estos subanálisis concuerdan con los del estudio original y persisten en el seguimiento. Por otro lado, resulta una opción no solo eficaz sino también rentable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Camm AJ, Lip GYH, Atar D, de Caterina R, Hohnloser S, Savelieva I, et al. 2012 Focused Update of the ESC Guidelines on the Management of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719-2747.
2. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. The Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-1022.
3. Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke* 2006;37:1070-1074.
4. U.S. Food and Drug Administration. FDA News Release: FDA approves Pradaxa to prevent stroke in people with atrial fibrillation. October 9, 2011. Disponible en <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/press-announcements/ucm230241.htm>. Consultado el 12/08/2013
5. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
6. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
7. Miyasaka Y, Barnes M, Gersh B, Cha S, Bailey K, Abhayaratna W, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000 and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-125.
8. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.
9. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-e146.

10. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-187.
11. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2001 Oct;38(4):1231-1266.
12. Snow V, Weiss KB, LeFevre M, McNamara R, Bass E, Green LA, et al. AAFP Panel on Atrial Fibrillation; ACP Panel on Atrial Fibrillation. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2003 Dec 16;139(12):1009-1017.
13. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
14. Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 2000;31:817-821.
15. Hohnloser HS, Duray GZ, Baber U, Halperin JL. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: current strategies and future directions. *Eur Heart J Suppl* 2008;10(suppl H):H4-H10.
16. Connolly SJ, Eikelboom JW, Ng J, Hirsh J, Yusuf S, Pogue J, et al. ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) Steering Committee and Investigators. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable. *Ann Intern Med* 2011;155:579-586.
17. Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2010;104:49-60.
18. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:285-295.
19. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36:386-399.
20. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292-303.
21. Stangier J, Stahle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2008;48:1411-1419.
22. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
23. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-1876.
24. Lip GY, Lane DA. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med* 2010;123:785-789.
25. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al. RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011 Nov;32(22):2781-2789.
26. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation. A prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(22):2264-2273.
27. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA, Ezekowitz MD, Jackman WM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Heart Rhythm* 2011;8:e1-8.
28. Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options – Why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med* 2011;364:788-790.
29. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:259-268.
30. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. Pradaxa study in non-valvular atrial fibrillation patients with severely impaired renal function. NCT01896297.
31. Boehringer Ingelheim Canada Ltd. Pradaxa. Product Monograph. Oct, 2010. Available from: www.boehringer-ingelheim.com.
32. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al; on behalf of the RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-983.
33. 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.
34. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischaemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3.
35. Diener H, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al; for the RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157-1163.
36. Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al; on behalf of the RE-LY investigators. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med* 2011;155:660-667.
37. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86:516-521.
38. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation. An analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-2372.

39. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parekh A, Chernick MR, Poague J, et al; the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:2246-2253.
40. Nagarakanti R, Ezekowitz M, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens T, et al; for the Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-136.
41. Ferreira J, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Brueckmann M, Fraessdorf M, Reilly PA, et al. On behalf of the RE-LY Investigators. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Eur J Heart Fail* 2013 Sep;15(9):1053-1061.
42. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-473.
43. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:e85-151.
44. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, et al. Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2011;154:1-11.
45. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123:2562-2570.
46. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation* 2013 Jul 16;128(3):237-243.
47. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. for the RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med* 2013; 369:1206-1214.