



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

¿Dabigatrán o antagonistas de la vitamina K en la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular?

J.M. Calvo Romero

Servicio de Medicina Interna, Hospital Ciudad de Coria, Coria, Cáceres, España

Recibido el 10 de noviembre de 2010; aceptado el 7 de diciembre de 2010

Disponible en Internet el 2 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Dabigatrán;
Inhibidor directo de la trombina;
Antagonista de la vitamina K;
Fibrilación auricular

KEYWORDS

Dabigatran;
Direct thrombin inhibitor;
Vitamin K antagonist;
Atrial fibrillation

Resumen Los pacientes con fibrilación auricular (FA) en riesgo de ictus no siempre son anticoagulados con antagonistas de la vitamina K (AVK) a pesar de no existir contraindicación. El dabigatrán, un inhibidor directo de la trombina oral, es una nueva opción que ha demostrado su seguridad y eficacia en estos pacientes. Las ventajas del dabigatrán son su respuesta más predecible obviando la necesidad de monitorización anticoagulante y la posible menor frecuencia de hemorragias. Las desventajas del dabigatrán son el coste económico, la ausencia de un antídoto y de datos a largo plazo, la frecuencia de dispepsia y la dosificación en 2 tomas diarias. © 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Should dabigatran or vitamin K antagonists be used in prevention of stroke in patients with atrial fibrillation?

Abstract Patients with atrial fibrillation (AF) at risk of stroke are not always anticoagulated with vitamin K antagonists (VKA) despite lack of contraindication. Dabigatran, an oral direct thrombin inhibitor, is a new option with proven safety and effectiveness in these patients. The advantages of dabigatran are its more predictable response, obviating coagulation monitoring and possible lower frequency of bleedings. Its drawbacks are cost, lack of antidote and long-term data, frequency of dyspepsia and the twice daily dosage.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Mujer de 81 años con antecedentes de fibrilación auricular (FA) permanente en tratamiento con acenocumarol desde hace 6 años. Presentó súbitamente un cuadro de alteración del lenguaje. En la exploración física se objetivó disartria y una hemiplejía facio-braquio-crural izquierda. En la analítica se objetivó: glucosa 106 mg/dl, creatinina

0,7 mg/dl, colesterol total 146 mg/dl, colesterol-LDL 82 mg/dl, colesterol-HDL 52 mg/dl, triglicéridos 61 mg/dl, hemoglobina 13 g/dl, plaquetas 228.000/mm³, actividad de protrombina 70%, razón normalizada internacional (INR) 1,2. El electrocardiograma demostró una FA con respuesta ventricular controlada. La tomografía computarizada craneal al ingreso fue normal y a las 48 h reveló una hipodensidad en ganglios basales derechos y otra en lóbulo temporal derecho compatibles con ictus isquémicos. Se

Correo electrónico: jm.calvo@orangemail.es

Tabla 1 Esquema CHADS₂.

Historia de ictus o AIT	2 puntos
Edad > 75 años	1 punto
Hipertensión arterial	1 punto
Diabetes mellitus	1 punto
Insuficiencia cardíaca	1 punto

AIT: accidente isquémico transitorio.

Los pacientes con 6 puntos tienen un riesgo estimado de ictus del 18,2% anual, sin tratamiento antitrombótico¹¹.

dispuso de los datos de los 4 controles previos al ingreso de la INR estando todos en el rango de 2 a 3 salvo uno de 3.3. No se había modificado la dosis de acenocumarol en ese periodo. ¿Era correcta la indicación de anticoagulación en esta paciente? ¿Hubiese sido preferible el dabigatrán al acenocumarol?

El problema clínico

La FA es la arritmia más frecuente; afecta al 1-2% de la población general¹⁻⁵. Su prevalencia aumenta con la edad, llegando al 5-15% en los mayores de 80 años¹⁻⁵. La FA aumenta el riesgo de ictus en 5 veces, y se estima que es la causa de aproximadamente la quinta parte de todos los ictus¹. Además los ictus secundarios a FA son más graves, causan más mortalidad y morbilidad y recurren más frecuentemente que otros tipos de ictus¹. La mortalidad de los pacientes con FA puede doblar la de la población sin FA, independientemente de otros factores pronósticos⁶. La terapia antitrombótica ha demostrado reducir la mortalidad⁷. La FA paroxística conlleva un riesgo similar de ictus a la FA persistente o permanente⁸.

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) han demostrado una reducción del riesgo relativo de ictus del 64% en pacientes con FA no valvular, mientras que los antiagregantes plaquetarios reducen este riesgo sólo un 22%⁹. La doble antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico y clopidogrel también es inferior en eficacia a los AVK¹⁰. La doble antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico y clopidogrel sí es superior al ácido acetilsalicílico en la prevención de ictus en pacientes con FA, pero a costa de un aumento de las hemorragias mayores¹¹.

El riesgo de ictus en pacientes con FA depende de los factores de riesgo asociados¹. Existen diversos esquemas para valorar este riesgo, siendo el más simple el denominado CHADS₂ (tabla 1)¹². En general, con una puntuación mayor o igual a 2 se recomienda anticoagulación oral (ACO), a menos que esté contraindicada¹. Sin embargo, la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología¹ publicada en el año 2010 recomienda considerar el riesgo como un *continuum*, y tener en cuenta otros factores de riesgo para ictus bien conocidos. Así, define como factores de riesgo mayores la historia previa de ictus, accidente isquémico transitorio u otro embolismo, la edad mayor o igual a 75 años, la estenosis mitral o ser portador de una prótesis valvular cardíaca. Los factores de riesgo no mayores clínicamente relevantes son la insuficiencia cardíaca (especialmente la disfunción sistólica definida como una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor o igual al 40%), la

Tabla 2 Esquema CHA₂DS₂VASc.

Historia de ictus, AIT o embolismo	2 puntos
Edad ≥ 75 años	2 puntos
Edad 65-74 años	1 punto
Hipertensión arterial	1 punto
Diabetes mellitus	1 punto
Insuficiencia cardíaca	1 punto
Sexo femenino	1 punto
Enfermedad vascular ^a	1 punto

AIT: accidente isquémico transitorio.

Los pacientes con 9 puntos tienen un riesgo estimado de ictus del 15.2% anual, sin tratamiento antitrombótico¹³.

^a Infarto agudo de miocardio, placa aórtica compleja y/o arteriopatía periférica.

hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la edad de 65 a 74 años, el sexo femenino y la presencia de enfermedad vascular (infarto de miocardio, placa aórtica compleja y/o arteriopatía periférica). La presencia de un factor de riesgo mayor o de dos o más factores de riesgo no mayores clínicamente relevantes justificaría la ACO¹. Sobre la base de estos factores de riesgo se ha definido un nuevo esquema para valorar el riesgo de ictus en la FA no valvular, el denominado CHA₂DS₂VASc (tabla 2)^{13,14}. Los pacientes con una puntuación en el CHA₂DS₂VASc mayor o igual a 2 deberían recibir ACO, a menos que esté contraindicado¹. En los pacientes con una puntuación de 1, es preferible la ACO sobre la antiagregación plaquetaria¹. En los pacientes con una puntuación de 0, generalmente es preferible no instaurar tratamiento antitrombótico frente a la antiagregación plaquetaria¹.

En todos los pacientes antes de iniciar la ACO debe valorarse el riesgo de hemorragia¹. El esquema HAS-BLED es un método simple para valorar el riesgo de hemorragia en pacientes con FA (tabla 3)¹⁵. Una puntuación igual o superior a 3 indica un alto riesgo de hemorragia. Los AVK se deberían titular para conseguir una INR de 2 a 3¹. Una INR de 1,5-2 se asocia a un aumento del riesgo de ictus y una INR superior a 3.5 a un aumento del riesgo de hemorragias, incluida la hemorragia intracraneal¹. Es obligado revisar periódicamente en cada paciente la aparición de nuevos factores de riesgo para ictus y para hemorragia, y reevaluar la indicación o no de ACO¹.

Tabla 3 Esquema HAS-BLED.

Hipertensión arterial	1 punto
Función renal alterada	1 punto
Función hepática alterada	1 punto
Ictus	1 punto
Historia de hemorragia	1 punto
INR lábil	1 punto
Edad > 65 años	1 punto
Fármacos ^a	1 punto
Abuso de alcohol	1 punto

INR: razón normalizada internacional. Una puntuación ≥ 3 puntos indica un riesgo elevado de hemorragia.

^a Antiagregantes plaquetarios o anti-inflamatorios no esteroideos.

Hasta la mitad de los pacientes con FA y factores de riesgo para ictus y sin contraindicación para ACO pueden no recibir este tratamiento, debido a diversos factores relacionados con el paciente (inconveniente de controles analíticos periódicos y normas dietéticas, miedo a las complicaciones hemorrágicas) y a las reticencias de los médicos (percepción posiblemente equivocada del balance riesgo-beneficio)¹⁶. En nuestro medio se ha descrito que sólo una tercera parte los pacientes con FA mayores de 65 años con indicación de ACO reciben dicho tratamiento, y entre los mayores de 75 años sólo una cuarta parte¹⁷. Todo ello a pesar de que se ha demostrado la eficacia y seguridad de la ACO en la práctica clínica real y en los mayores de 75 años¹⁸⁻²¹.

Los AVK presentan una respuesta anticoagulante muy variable debido a múltiples interacciones farmacológicas, a modificaciones inducida por la dieta, y a diferencias en determinados genotipos del citocromo P450 responsables del metabolismo de los AVK²². El denominado «tiempo en rango terapéutico», definido habitualmente como el porcentaje de determinaciones de la INR en rango terapéutico, conseguido en ensayos clínicos es de un 64-68%^{23,24}. En la práctica real, el control de la INR se asume que es peor. En nuestro medio se ha descrito un tiempo en rango terapéutico de tan sólo un 55%²⁵. Se estima que si el tiempo en rango terapéutico es inferior al 60% desaparece por completo el beneficio de los AVK en la prevención de ictus en los pacientes con FA¹. Existe una fuerte correlación entre las complicaciones hemorrágicas y tromboembólicas, y el tiempo en rango terapéutico en los pacientes tratados con AVK^{26,27}. La automonitorización de la INR por los pacientes capacitados para ello puede mejorar discretamente el tiempo en rango terapéutico y reducir las complicaciones de la ACO^{25,28}, además de mejorar la calidad de vida²⁸. El riesgo de hemorragias asociadas a AVK es aún mayor en los primeros meses de tratamiento y en los pacientes mayores de 75 años²⁶.

Tratamiento con dabigatrán

El dabigatrán es un nuevo anticoagulante que actúa inhibiendo directamente de forma potente, competitiva y reversible la trombina, bloqueando la formación de fibrina a partir de fibrinógeno y la agregación plaquetaria dependiente de la trombina²⁹. Tiene un perfil farmacocinético predecible, por lo que no requiere monitorización de su efecto anticoagulante. Se administra por vía oral como una prodroga, el dabigatrán etexilato, cuya biodisponibilidad es aproximadamente del 7%. La absorción es mayor en medio ácido, por lo que el fármaco se formula con un núcleo de ácido tartárico que crea un microambiente ácido²⁹⁻³¹. Los alimentos no disminuyen la absorción. Una vez absorbido en el estómago e intestino delgado, es metabolizado por esterasas ubicuas que se encuentran fundamentalmente en el plasma, convirtiéndose en el metabolito activo, el dabigatrán. La vida media es de unas 12-17 h, no se metaboliza en el hígado y se elimina en un 80% por el riñón²⁹⁻³¹. En pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/minuto está contraindicado, y con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min se debe reducir la dosis²⁹⁻³¹. La amiodarona, el verapamilo, la claritromicina y sobre todo la quinidina son inhibidores de la glucoproteína-P, de la que

es sustrato el dabigatrán, por lo que aumentan los niveles plasmáticos de dabigatrán²⁹⁻³¹. La administración conjunta con quinidina está contraindicada y la dosis de dabigatrán debería reducirse si se administra con los otros inhibidores. La rifampicina y la hierba de San Juan son inductores de dicha glucoproteína²⁹⁻³¹. La dispepsia (incluyendo el dolor abdominal) es relativamente frecuente; ocurre en aproximadamente el 11% de los pacientes tratados con dabigatrán durante una media de 2 años²³. No hay evidencia de hepatotoxicidad asociada al dabigatrán, al contrario que lo que ocurre con el ximelagatrán^{23,29-31}.

El dabigatrán causa una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, pero con una relación curvilínea con una meseta a concentraciones altas³². También puede prolongar el tiempo de protrombina, pero éste es poco sensible al efecto anticoagulante del dabigatrán^{30,33}. Los métodos más sensibles para determinar el efecto anticoagulante del dabigatrán son el tiempo de trombina y el tiempo de ecarina³⁰⁻³³. El dabigatrán no tiene antídoto específico, pero en casos de hemorragia amenazante para la vida se puede considerar la utilización de factor VII activado y concentrado de complejo protrombínico³³.

El estudio RE-LY²³ incluyó a 18.113 pacientes con una edad media de 71 años con FA (paroxística, persistente o permanente) y algún factor de riesgo mayor o la combinación de varios factores de riesgo menores para ictus. Comparó la warfarina, ajustada para conseguir una INR de 2 a 3, con dabigatrán a dosis de 110 mg cada 12 h y 150 mg cada 12 h. Tras un seguimiento medio de 2 años, el resultado primario (ictus o embolismo sistémico) se alcanzó en el 1,69% por año de los pacientes tratados con warfarina, en el 1,53% de los tratados con dabigatrán a dosis de 110 mg/12 h y en el 1,11% de los tratados con dabigatrán a dosis de 150 mg/12 h. Las hemorragias mayores ocurrieron en el 3,36% por año, 2,71% y 3,11%, respectivamente. La incidencia de ictus hemorrágico fue del 0,38% por año, el 0,12 y el 0,10%, respectivamente. Hubo un aumento de la frecuencia de infarto agudo de miocardio en los pacientes tratados con dabigatrán (el 0,72 y el 0,74% por año frente al 0,53%). El dabigatrán a dosis de 110 mg cada 12 h consiguió tasas de ictus o embolismo sistémico similares a la warfarina, con una menor frecuencia de hemorragias mayores, incluidos los ictus hemorrágicos. Mientras que el dabigatrán a dosis de 150 mg cada 12 h consiguió tasas de ictus o embolismo sistémico menores que la warfarina, con una frecuencia similar de hemorragias mayores, aunque la frecuencia de ictus hemorrágico sí fue menor.

Áreas de incertidumbre

No se conocen los efectos a largo plazo del dabigatrán. El estudio RELY-ABLE está en marcha para valorar la eficacia y seguridad del dabigatrán a largo plazo. Queda por aclarar el discreto aumento en la frecuencia de infarto agudo de miocardio asociado al dabigatrán en el estudio RE-LY^{23,24}. El estudio RE-COVER³⁴ en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa no ha confirmado un aumento de los síndromes coronarios agudos asociado al dabigatrán. Aproximadamente, un 40% de los pacientes del estudio RE-LY²² recibieron tratamiento con ácido acetilsalicílico a dosis inferiores a 100 mg/día, siendo una incógnita su posible influencia en los resultados obtenidos.

Recomendaciones y conclusiones

Es posible que las ventajas del dabigatrán frente a los AVK en la práctica real sean mayores que las que demuestra el estudio RE-LY, especialmente en pacientes con un mal control de la INR, en pacientes polimedificados sujetos a posibles interacciones farmacológicas con los AVK, en los primeros meses de tratamiento y en los ancianos^{24,35}. Existe un gran número de pacientes con FA que teniendo indicación de ACO no reciben este tratamiento por diversos motivos. La disponibilidad de dabigatrán puede aumentar el número de pacientes tratados con ACO. Se ha estimado que el dabigatrán a dosis de 150 mg cada 12 h, reduce el riesgo de cualquier ictus (isquémico o hemorrágico) en un 75% frente a placebo y en un 63% frente al ácido acetilsalicílico³⁶. Posiblemente el cambio de un AVK por dabigatrán tendría poco sentido en los pacientes con un control excelente de la INR^{24,35}. Puede ser útil conocer el tiempo en rango terapéutico que se consigue en los pacientes tratados con AVK en cada zona geográfica^{37,38}, para tener más información a la hora de elegir entre un AVK y el dabigatrán.

Sobre la base de los resultados del estudio RELY^{23,24}, la dosis de 150 mg de dabigatrán cada 12 h podría ser más adecuada en pacientes con un elevado riesgo de embolismo (mayor dosis para evitar enfermedad). Por el contrario, la dosis de 110 mg cada 12 horas podría ser preferible para los enfermos con un riesgo apreciable de hemorragia^{24,35} (menor dosis, menos probabilidad de hemorragia). La Guía de la Sociedad Europea de Cardiología¹ posiciona al dabigatrán como una alternativa a los AVK en la prevención de ictus en la FA, y concretamente recomienda la dosis de 150 mg cada 12 h en pacientes con bajo riesgo de hemorragia (p. ej., una puntuación en el esquema HAS-BLED de 0-2), y la dosis de 110 mg cada 12 h en los pacientes con un riesgo mayor de hemorragia (por ejemplo, una puntuación en el esquema HAS-BLED mayor o igual a 3). En pacientes con un sólo factor de riesgo clínicamente relevante, se puede considerar la dosis de 110 mg cada 12 h¹.

El dabigatrán ha demostrado eficacia y seguridad en la prevención de ictus y otros embolismos sistémicos en pacientes de riesgo con FA. Sus potenciales ventajas frente a los AVK son su respuesta más predecible, la no necesidad de monitorización periódica del efecto anticoagulante y la posible menor frecuencia de hemorragias. Las desventajas frente a los AVK son el coste económico, la ausencia de un antídoto y de datos a largo plazo, la frecuencia de dispepsia y la dosificación en 2 tomas diarias que puede dificultar el cumplimiento terapéutico. Así pues, en la elección entre dabigatrán y un AVK habrá siempre que individualizar, teniendo en cuenta en cada caso las posibles contraindicaciones y las ventajas y desventajas de cada opción.

La paciente descrita al inicio tiene una puntuación en el CHAD₂DS₂VASc de 2. La indicación de ACO se puede considerar correcta ya que, además, no tenía contraindicación. A pesar de un buen control de la INR en los meses previos, sin modificaciones en la dosis de acenocumarol, la paciente presentó ictus embólicos que debemos relacionar con una INR por debajo del rango terapéutico. Este caso ilustra la variabilidad en la respuesta a los AVK, y sus potenciales consecuencias. Tal vez si esta enferma hubiera estado en

tratamiento con dabigatrán, esta complicación se podría haber evitado.

Bibliografía

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S. 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;31:2369–429.
2. 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;285:2370–5.
3. Lip GY, Golding DJ, Nazir M, Beevers DG, Child DL, Fletcher RI. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract*. 1997;47:285–9.
4. Heeringa J, Van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949–53.
5. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, Álvarez-Suero J. Ictus cardioembólico. *Rev Clin Esp*. 2010;210:127–32.
6. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113:359–64.
7. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349:1019–26.
8. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31:967–75.
9. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67.
10. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903–12.
11. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066–78.
12. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864–70.
13. 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;137:263–72.
14. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation. A Comparison of Contemporary Stroke Risk Stratification Schemes in an Anticoagulated Atrial Fibrillation Cohort. *Stroke*. 2010;41:2731–8.
15. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093–100.
16. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med*. 2000;160:41–6.

17. Gayoso Diz P, Calle Custodio R, Prieto Maroto A, Herrera Calvo D, Sala López AI, Gómez Mosquera MD. Fibrilación auricular como factor de riesgo de acontecimientos cerebrovasculares en personas mayores de 65 años: ¿es adecuada la práctica clínica en profilaxis anticoagulante? *Aten Primaria*. 2005;36:198–203.
18. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*. 2003;290:2685–92.
19. Rietbrock S, Plumb JM, Gallagher AM, Van Staa TP. How effective are dose-adjusted warfarin and aspirin for the prevention of stroke in patients with chronic atrial fibrillation? An analysis of the UK General Practice Research Database. *Thromb Haemost*. 2009;101:527–34.
20. Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Anguita M, Castillo JC, et al. Oral anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation in clinical practice: impact of CHADS₂ score on outcome. *Cardiology*. 2010;115:200–4.
21. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al., BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493–503.
22. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133 Suppl6:160–98.
23. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
24. Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med*. 2009;361:1200–2.
25. Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich I, et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:1–10.
26. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN, American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest*. 2008;133 Suppl6:257–98.
27. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007;167:239–45.
28. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, et al. THINRS Executive Committee and Site Investigators. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med*. 2010;363:1608–20.
29. Eiserich WG, Hauel N, Stangier J, Wienen W, Clemens A, Van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1885–9.
30. Ordovás Baines JP, Climent Grana E, Jover Botella A, Valero García I. Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales. *Farm Hosp*. 2009;33:125–33.
31. Maegdefessel L, Spin JM, Azuma J, Tsao PS. New options with dabigatran etexilate in anticoagulant therapy. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:339–49.
32. Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Kälebo P, Stangier J, Nehmiz G, et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1573–80.
33. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103:1116–27.
34. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al., RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342–52.
35. Schwartz NE, Albers GW. Dabigatran challenges warfarin's superiority for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke*. 2010;41:1307–9.
36. Roskell NS, Lip GY, Noack H, Clemens A, Plumb JM. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: A network meta-analyses and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost*. 2010;104:1106–15.
37. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118:2029–37.
38. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. 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;376:975–83.