

# Evaluación a largo plazo de dabigatrán 150 vs 110 mg dos veces al día en pacientes con fibrilación auricular no valvular



Michael D. Ezekowitz<sup>1,2</sup>, John Eikelboom<sup>3</sup>, Jonas Oldgren<sup>4</sup>, Paul A. Reilly<sup>5</sup>, Martina Brueckmann<sup>6,7</sup>, Anthony P. Kent<sup>1</sup>, Janice Pogue<sup>3</sup>, Judith Spahr<sup>8</sup>, Andreas Clemens<sup>6</sup>, Herbert Noack<sup>6</sup>, Hans-Christoph Diener<sup>9</sup>, Lars Wallentin<sup>4</sup>, Salim Yusuf<sup>3</sup>, Stuart J. Connolly<sup>3</sup>

Traducido y publicado con autorización

Europace 2016; 18:973–8. doi:10.1093/europace/euv312

## Resumen

**Finalidad:** el ensayo RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) permitió que los pacientes que hubieran completado el ensayo recibiendo la dosis asignada de dabigatrán 150 mg (D150) o 110 mg (D110) dos veces al día pasaran al ensayo RELY-ABLE (Long-term Multicenter Extension of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation). Esto permitió valorar los resultados en una mediana de 4,6 y un máximo de 6,7 años, respectivamente.

**Métodos y resultados:** la población analizada incluyó solo a aquellos pacientes que hubieran completado RE-LY con dabigatrán y que continuaran en el RELY-ABLE sin interrumpir el dabigatrán asignado. El riesgo acumulado se expresó como curvas de Kaplan-Meier. Los resultados se compararon utilizando modelos de riesgo proporcional de Cox. Las tasas de accidente cerebrovascular (ACV) o de embolización sistémica fueron 1,25% y 1,54% por año (D150 y D110, respectivamente); tasa de riesgo relativo (HR por su sigla en inglés) 0,81 (intervalo de confianza [IC] 95%: 0,68-0,96) (P = 0,02). El ACV isquémico fue 1,03 (D150) y 1,29%/año (D110); HR 0,79 (IC 95%: 0,66-0,95) (P = 0,01). Las tasas de ACV hemorrágico fueron 0,11 (D150) y 0,13%/año (D110); HR 0,91 (IC 95%: 0,51-1,62) (P = 0,75). Las tasas de hemorragia mayor fueron 3,34 (D150) y 2,76%/año (D110); HR 1,22 (IC 95%: 1,08-1,37) (P = 0,0008). Las tasas de hemorragia intracraneana fueron 0,32 (D150) y 0,23%/año (D110); HR 1,37 (IC 95%: 0,93-2,01) (P = 0,11). La mortalidad fue 3,43 (D150) y 3,55%/año (D110); HR 0,97 (IC 95%: 0,87-1,08) (P = 0,54).

**Conclusión:** las tasas anualizadas de todos los eventos fueron constantes con mayor eficacia de D150, menos sangrados mayores con D110, y bajas tasas de hemorragia intracraneana para ambas dosis. No hubo problemas adicionales de seguridad. Se trata de la experiencia aleatorizada continua más prolongada con un nuevo anticoagulante.

**Palabras clave:** FIBRILACIÓN AURICULAR  
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR  
E TEXILATO DE DABIGATRÁN  
RESULTADOS A LARGO PLAZO

**Key words:** ATRIAL FIBRILLATION  
STROKE  
DABIGATRAN E TEXILATE  
LONG-TERM OUTCOME

1. Sidney Kimmel Medical College, Universidad Thomas Jefferson, 1999 Sproul Rd., Broomall, Filadelfia, PA, EE.UU.
2. Centro Médico de Lankenau, Wynnewood, PA, EE.UU.
3. Population Health Research Institute, Universidad McMaster y Ciencias de la Salud de Hamilton, Hamilton, Canadá.
4. Departamento de Ciencias Médicas, Centro de Investigación Clínica de Uppsala, Universidad de Uppsala, Uppsala, Suecia.
5. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., Ridgefield, CT, EE.UU.
6. Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG, Ingelheim, Alemania.
7. Facultad de Medicina de Mannheim, Universidad de Heidelberg, Mannheim, Alemania.
8. Instituto Lankenau para la Investigación Médica, Wynnewood, PA, EE.UU.
9. Departamento de Neurología, Hospital Universitario de Essen, Essen, Alemania.

Recibido el 21 de julio de 2015; aceptado tras su revisión el 18 de agosto de 2015; publicación en línea antes de su impresión el 3 de marzo de 2016.

## Introducción

La fibrilación auricular (FA) aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, embolización sistémica (ES) y muerte<sup>(1,2)</sup>. Es así que la terapia anticoagulante oral de por vida se indica habitualmente para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular<sup>(1,2)</sup>. Recientemente se han aprobado varios nuevos anticoagulantes orales, debido tanto a su mayor seguridad, como eficacia y conveniencia, comparados con los antagonistas de la vitamina K (AVKs) para la prevención de accidentes cerebrovasculares en la FA<sup>(3-6)</sup>. El seguimiento más prolongado para estos ensayos ha sido una mediana de 2,8 años<sup>(7)</sup>.

El etexilato de dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina. Es una prodroga que se convierte rápidamente a su metabolito activo por medio de las esterasas séricas. La vida media es ~12-17 horas. La depuración renal da cuenta de 80% de la eliminación total<sup>(8)</sup>. El ensayo RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) asignó 18.113 pacientes con FA a recibir a ciegas cualquiera de las dos dosis fijas de dabigatrán 110 mg (D110) o 150 mg (D150) dos veces al día (2/día) o warfarina a dosis ajustada de forma no ciega<sup>(3,9)</sup>. Dabigatrán 150 mg 2/día fue superior (35%) a la warfarina para la prevención de accidentes cerebrovasculares o ES, con una tasa similar de sangrados mayores y D110 mg 2/día fue no inferior a la warfarina, con una menor tasa de sangrado<sup>(3,10)</sup>. La media de la duración de observación en RE-LY fue 2,0 años con una duración máxima de 3 años<sup>(3)</sup>. A los pacientes que completaban el ensayo RE-LY con dabigatrán se les permitía ingresar al estudio RELY-ABLE (Long-term Multicenter Extension of Dabigatrán Treatment in Patients with Atrial Fibrillation), el que ofrecía un seguimiento adicional de los datos con ambas dosis de dabigatrán (doble ciego)<sup>(10)</sup>. Se han publicado por separado los resultados de RE-LY y de RELY-ABLE<sup>(3,7)</sup>. Estamos comunicando un análisis previamente planificado únicamente sobre los pacientes que fueron aleatorizados a RE-LY y que completaron RE-LY con la dosis de dabigatrán a la que habían sido asignados, y que ingresaron a RELY-ABLE sin haber interrumpido el dabigatrán. Eso arroja una mediana y un máximo de seguimiento de 4,6 y 6,7 años, respectivamente.

## Métodos

### Población analizada

Por lo tanto, la población analizada comenzó con pacientes (n = 12.091) que fueron distribuidos aleatoriamente a dabigatrán en el ensayo RE-LY; observados durante un máximo de tres años y que com-

### ¿Qué hay de nuevo?

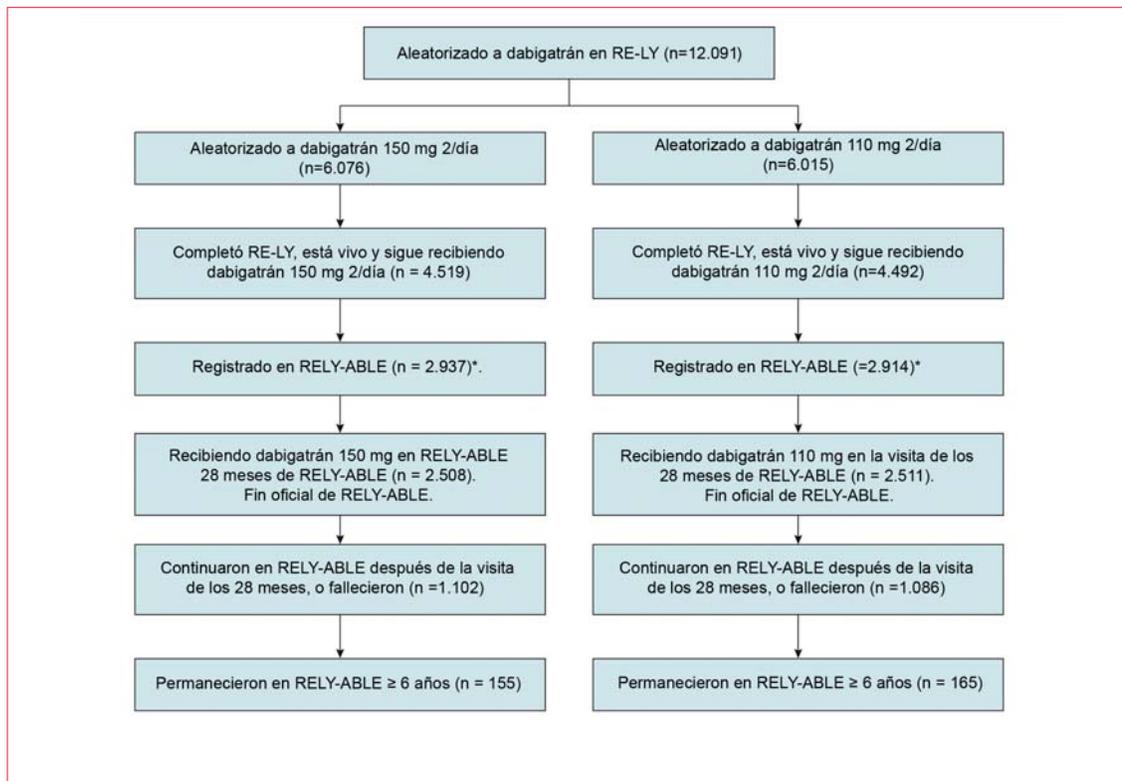
- Este informe describe la experiencia aleatorizada continua más prolongada con cualquier anticoagulante oral específico para determinado blanco.
- Las tasas anualizadas para todos los eventos fueron constantes, con una media de 4,6 años y un máximo de 6,7 años.
- Comparado con la warfarina, dabigatrán 150 mg 2/día tuvo una mejor eficacia y dabigatrán 110 mg 2/día tuvo menos sangrados extracranianos mayores. Las tasas de hemorragia intracerebral con ambas dosis de dabigatrán fueron bajas.

pletaron (n = 9.011) RE-LY, y luego pasaron a RELY-ABLE sin interrupción del dabigatrán asignado (n = 5.851) (figura 1). El hecho de que se redujera el número de pacientes de 9.011 que completaron RE-LY a los 5.851 que ingresaron a RELY-ABLE se debe a que algunos pacientes elegidos fueron descartados por temas administrativos porque los países de origen no participaban en el RELY-ABLE (35 de 44 países de RE-LY participaron en RELY-ABLE; los países no participantes fueron Turquía, Ucrania, España, Argentina, México, Perú, Colombia, Japón y Sudáfrica), o porque ciertos centros no participaron en RELY-ABLE (571 de 951 centros RE-LY participaron en RELY-ABLE), o porque algunos pacientes individuales optaron por no participar en RELY-ABLE (898 pacientes no participaron). Además, el protocolo RELY-ABLE permitió interrumpir el tratamiento con dabigatrán hasta ocho semanas luego de la última visita en el estudio RE-LY; durante ese tiempo el tratamiento de los pacientes quedaba a criterio del investigador local. Este período de interrupción no se incluyó en la población analizada (figura 1).

Se excluyeron 32 pacientes de dos centros que se cerraron prematuramente por falta de cumplimiento y ocho pacientes que ingresaron a RELY-ABLE pero que no recibieron tratamiento. Es así que para este análisis se excluyeron en total 3.160 pacientes que habían completado RE-LY con dabigatrán. Ya se han descrito los criterios de inclusión y exclusión para RE-LY y RELY-ABLE<sup>(8,11)</sup>. Los pacientes proporcionaron su consentimiento informado escrito tanto para RE-LY como para RELY-ABLE. Los pacientes aleatorizados a warfarina en RE-LY no fueron elegibles para RELY-ABLE.

### Seguimiento de los pacientes

Los pacientes ingresaron a RE-LY desde diciembre de 2005 a diciembre de 2007. Las visitas finales de



**Figura 1.** Disposición de pacientes con el tiempo. El período de observación máximo fue 6,7 años; la mediana, 4,6 años. \*Cambio en el número total de pacientes de países que no participaron en RELY-ABLE, centros que no participaron en RELY-ABLE, o individuos censurados.

RE-LY tuvieron lugar entre diciembre de 2008 y marzo de 2009. Los pacientes pasaron a RELY-ABLE inmediatamente después de su visita final de RE-LY. El ensayo RELY-ABLE comenzó el 16 de diciembre de 2008. Las visitas de RELY-ABLE tuvieron lugar a los 4, 8, 13, 18 y 23 meses. Se programó la visita final a los 28 meses del ingreso a RELY-ABLE, programándose la última visita de los pacientes para el 12 de diciembre de 2012<sup>(7)</sup>. Sin embargo, en algunos países el dabigatrán no había sido aprobado para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con FA para el momento de la visita de los 28 meses. Para estos pacientes (n = 2.188) se extendió el período de observación. Estos datos se incluyeron en este análisis, permitiendo un máximo de 6,7 años de evaluación continua.

#### Definición de eventos de resultados

Se documentaron todas las variables de los objetivos principales de eficacia y seguridad. Para el período de tiempo de RE-LY se adjudicaron estos objetivos. Durante RELY-ABLE fueron los investigadores locales los que documentaron estos datos. Los resultados de eficacia y seguridad en el análisis a largo plazo de RE-LY y RELY-ABLE fueron idénticos. Los resultados de eficacia fueron accidente cerebrovascular (isquémico, hemorrágico o no especi-

ficado), embolia sistémica, infarto de miocardio, hospitalización, mortalidad vascular y mortalidad total. Los resultados de seguridad fueron sangrados mayores, potencialmente letales, gastrointestinales (GI), intracraneanos, extracraneanos, menores y fatales. El sangrado mayor fue definido como aquel sangrado asociado con una reducción de la hemoglobina de por lo menos 20 g/l, o que motive una transfusión de por lo menos dos unidades de sangre o concentrado de glóbulos rojos o sangrado sintomático en un área u órgano críticos. Los sangrados mayores fueron clasificados como potencialmente fatales si cumplían con cualquiera de las siguientes condiciones: sangrado fatal, intracraneano, sintomático, reducción de la hemoglobina  $\geq 50$  g/l, transfusión  $\geq 4$  unidades, asociado con una hipotensión que requiriera agentes inotrópicos intravenosos o intervención quirúrgica. Los sangrados menores fueron cualquier otro sangrado clínico que no cumpliera con los criterios para sangrados mayores. A diferencia de RE-LY, en RELY-ABLE no se hizo ninguna adjudicación de eventos.

#### Análisis estadístico

Se evaluaron las tasas anuales de los objetivos principales de eficacia y seguridad en los pacientes que recibieron la dosis ciega de D150 o D110 mg en la

**Tabla 1.** Resultados a largo plazo anualizados de eficacia y seguridad

	<i>Dabigatrán 150 mg n (%/año)</i>	<i>Dabigatrán 110 mg n (%/año)</i>	<i>Tasa de riesgo relativo (D150 vs D110)</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Valor P</i>
<b>Resultados de eficacia</b>					
ACV o embolia sistémica	243 (1,25)	296 (1,54)	0,81	0,68-0,96	0,01
Todos los ACV	217 (1,12)	270 (1,41)	0,79	0,66-0,95	0,01
Isquémico o de tipo incierto	199 (1,03)	248 (1,29)	0,79	0,66-0,95	0,01
Infarto de miocardio	134 (0,69)	138 (0,72)	0,96	0,76-1,22	0,75
Hospitalización cardiovascular	1.484 (7,66)	1.401 (7,30)	1,06	0,99-1,14	0,09
Cualquier hospitalización	3.133 (16,18)	3.045 (15,87)	1,05	1,00-1,10	0,06
Mortalidad total	665 (3,43)	681 (3,55)	0,97	0,87-1,08	0,54
Mortalidad vascular	397 (2,05)	407 (2,12)	0,97	0,84-1,11	0,63
<b>Resultados de seguridad</b>					
ACV hemorrágico	22 (0,11)	24 (0,13)	0,91	0,51-1,62	0,75
Sangrado mayor	646 (3,34)	529 (2,76)	1,22	1,08-1,37	0,00081
Potencialmente letal	300 (1,55)	261 (1,36)	1,14	0,97-1,35	0,12
Gastrointestinal	291 (1,50)	242 (1,26)	1,19	1,01-1,42	0,05
Intracraneano	62 (0,32)	45 (0,23)	1,37	0,93-2,01	0,11
Extracraneano	589 (3,04)	495 (2,58)	1,18	1,05-1,33	0,00554
Fatal	45 (0,23)	42 (0,22)	1,06	0,70-1,62	0,78
Sangrado menor	2.127 (10,98)	1.884 (9,82)	1,15	1,08-1,22	<0,00001

población analizada. Se representó el riesgo acumulado en todo el período de observación en curvas de Kaplan-Meier. Los pacientes que habían presentado un evento de resultados durante RE-LY o RELY-ABLE y que luego volvieron a la terapia que tenían asignada se incluyeron en los análisis del tiempo que demoró en aparecer el primer evento para otros eventos de resultados. Todos los pacientes en la fase de RELY-ABLE que interrumpieron de forma permanente la medicación en estudio fueron censurados en el momento de su interrupción permanente. Los pacientes en RELY-ABLE que recibían tratamiento fueron censurados en la fecha de su terminación normal, definida por la fecha en que comenzó a estar disponible dabigatrán en el mercado. Se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox para comparar los resultados de los pacientes que recibían D150 o D110. Se compararon las características de los pacientes que completaron RELY con la medicación contra aquellos que luego continuaron en RELY-ABLE, para evaluar un potencial efecto de selección de los pacientes que contribuyeron con años adicionales al período de análisis.

### Conducción del estudio

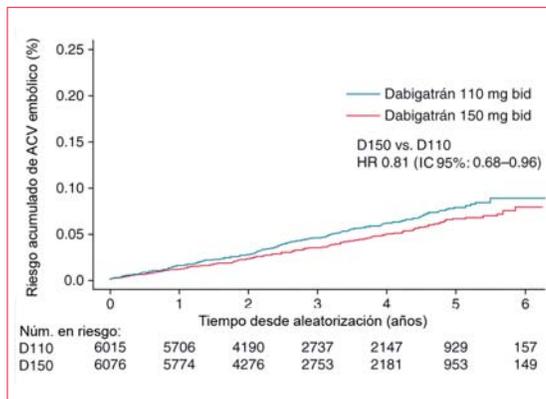
Los estudios RE-LY y RELY-ABLE fueron patrocinados por Boehringer Ingelheim GmbH & Co.

KG y fueron coordinados por el Population Health Research Institute de la Universidad de McMaster en Hamilton, Ontario. Este último gestionó la base de datos de forma independiente y realizó el análisis primario de los datos. Un comité de operaciones fue responsable del diseño y de la conducción de los estudios y de la comunicación de sus resultados. Estos estudios fueron aprobados por todas las autoridades rectoras nacionales correspondientes y los comités de ética de los centros participantes; todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito. Todos los autores tenían pleno acceso a los datos de los ensayos clínicos primarios y fueron los responsables de la decisión de enviarlos a publicación. Ambos ensayos se registraron en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (RE-LY: NCT002626 00; RELY-ABLE: NCT00808067).

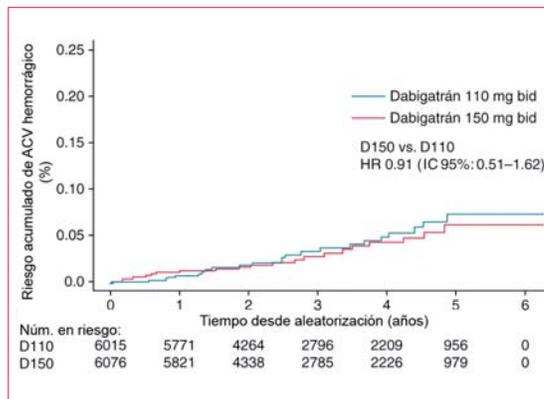
## Resultados

### Resultados de eficacia

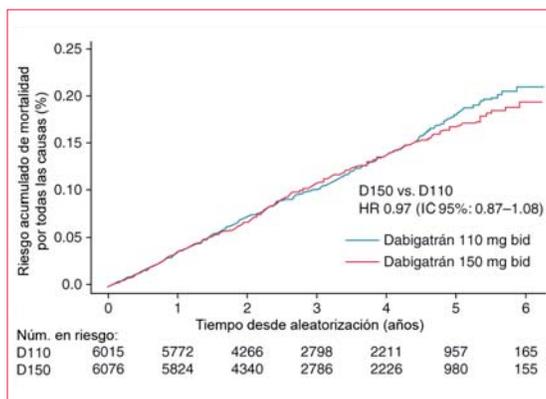
La tasa anual de accidente cerebrovascular o embolia sistémica en RELY-ABLE concordó con la de RE-LY (tabla 1 y figura 2) y fue más baja con D150 2/día comparado con D110 2/día -1,25% y 1,54%/año respectivamente (HR 0,81, IC95% : 0,68-0,96) (P =



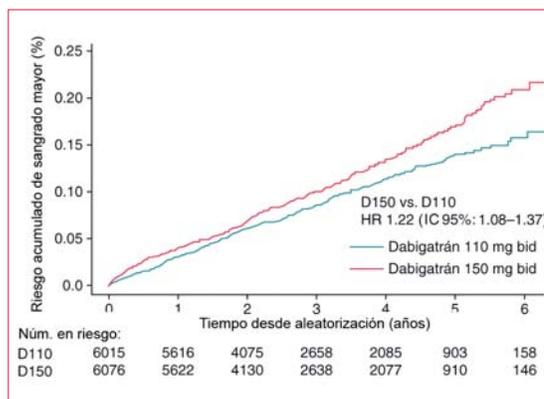
**Figura 2.** Riesgo acumulado de ACV o embolia sistémica con el tiempo



**Figura 3.** Riesgo acumulado de ACV hemorrágico con el tiempo.



**Figura 4.** Mortalidad por todas las causas con el tiempo.



**Figura 5.** Riesgo acumulado de sangrado mayor con el tiempo.

0,01). Las tasas de todos los accidentes cerebrovasculares fueron inferiores en D150 comparado con D110, 1,12% y 1,41%/año, respectivamente (HR 0,79, IC 95%: 0,66-0,95) (P = 0,01). Específicamente, las tasas de accidente cerebrovascular isquémico, 1,03% y 1,29%/año fueron inferiores con D150 (HR 0,79, IC 95%: 0,66-0,95) (P = 0,01). Las tasas de accidente cerebrovascular hemorrágico (figura 3) fueron bajas y similares con cualquiera de las dosis de dabigatrán, 0,11% y 0,13%/año con D150 y D110, respectivamente (HR 0,91, IC 95%: 0,51-1,62) (P = 0,75). Las tasas de infarto de miocardio fueron similares con D150 y D110, 0,69% y 0,72%/año (HR 0,96, IC 95%: 0,76-1,22) (P = 0,75). Las tasas de mortalidad vascular fueron también similares con cualquiera de las dosis, 2,05% y 2,12%/año (HR 0,97, IC 95%: 0,84-1,11) (P = 0,63). Las tasas de mortalidad por todas las causas (figura 4) fueron similares por dosis y representaron la tasa más elevada de eventos mayores -3,43% y 3,55%/año con D150 y D110, respectivamente (HR 0,97, IC 95%: 0,87-1,08) (P = 0,54).

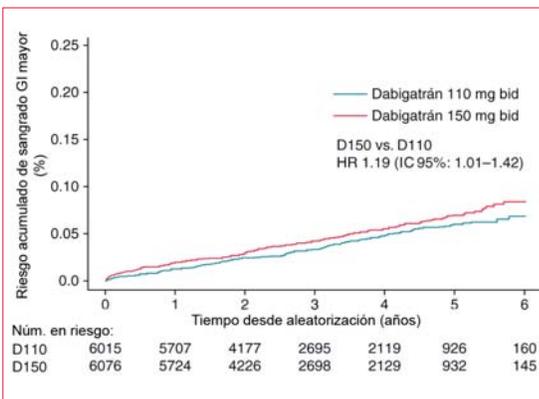
### Resultados de seguridad

La tasa de sangrados mayores (tabla 1 y figura 5) fue superior en D150 comparado con D110, 3,34% y 2,76%/año (HR 1,22, IC 95%: 1,08-1,37) (P = 0,0008). Las tasas de sangrado intracraneano fueron similares para ambas dosis, 0,32% y 0,23%/año con D150 y D110, respectivamente (HR 1,37, IC 95%: 0,93-2,01) (P = 0,11). La mayoría de los sangrados mayores fue extracraneano y más alta con D150. Las tasas de sangrado extracraneano fueron 3,04% y 2,48%/año con D150 y D110, respectivamente (HR 1,18, IC 95%: 1,05-1,33) (P = 0,01). El sangrado gastrointestinal (figura 6) fue superior con D150 comparado con D110, 1,50% y 1,26%/año (HR 1,19, IC 95%: 1,01-1,42) (P = 0,05). El sangrado potencialmente fatal fue superior en D150, pero no llegó a tener significación, 1,55% comparado con 1,36%/año con D110 (HR 1,14, IC 95%: 0,97-1,35) (P = 0,12). Las tasas de sangrado fatal fueron muy bajas y con dosis similares, 0,23% y 0,22%/año con D150 y D110, respectivamente (HR 1,06, IC 95%: 0,70-1,62) (P = 0,78). La tasa de mortalidad total

**Tabla 2.** Medidas utilizadas para aliviar los síntomas de dispepsia en pacientes de RELY-ABLE

Medidas adoptadas para alivio de la dispepsia	Dabigatrán 110 mg			Dabigatrán 150 mg		
	Número de pacientes	Los síntomas mejoraron, n (%)	Los síntomas no mejoraron, n (%)	Número de pacientes	Los síntomas mejoraron, n (%)	Los síntomas no mejoraron, n (%)
Inhibidor de la bomba de protones	272	248 (91,2)	23 (8,5)	240	213 (88,8)	27 (11,3)
Bloqueador de H2	43	40 (93,0)	3 (7,0)	61	50 (82,0)	11 (18,0)
Antiácidos de venta libre	68	67 (98,5)	1 (1,5)	56	50 (89,3)	6 (10,7)
Interrupción de los AINE	1	0	1 (100,0)	1	1 (100,0)	0
Interrupción de AAS	1	1 (100,0)	0	6	4 (66,7)	2 (33,3)
Tomando dabigatrán c/comidas	106	93 (87,7)	13 (12,3)	107	95 (88,8)	12 (11,2)
Interrupción de dabigatrán	6	4 (66,7)	2 (33,3)	8	6 (75,0)	2 (25,0)
No se tomó ninguna medida	84	23 (27,4)	7 (8,3)	90	25 (27,8)	5 (5,6)
Otro	82	71 (86,6)	9 (11,0)	65	62 (95,4)	3 (4,6)

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.



**Figura 6.** Riesgo acumulado de sangrado GI mayor con el tiempo.

fue 3,43% (D150) y 3,55%/año (D110), HR 0,97 (IC 95%: 0,87-1,08, P = 0,54).

### Dispepsia

Durante la totalidad del período de seguimiento de 6,7 años se comunicaron síntomas de dispepsia en 602 (10,0%) y 569 (9,4%) de los pacientes con D110 y D150, respectivamente. Durante RELY-ABLE se realizó un cuestionario diseñado para describir los métodos utilizados para aliviar los síntomas de dispepsia (tabla 2). Los métodos utilizados más comúnmente fueron la administración de inhibidores de la bomba de protones o de dabigatrán con las comidas, con mejoría sintomática en más de 85% de los pacientes.

### Discusión

Este análisis preplanificado de los pacientes con FA a los que se hizo un seguimiento sin interrupción permanente de dabigatrán durante una mediana de 4,6 y un máximo de 6,7 años refuerza los datos publicados anteriormente sobre la eficacia y seguridad de dabigatrán evaluadas durante un período más breve<sup>(3)</sup>.

Durante RE-LY, la mayoría de los pacientes que interrumpió dabigatrán de forma permanente se mantuvo en el estudio. Todos contribuyeron a la población analizada. En la fase RELY-ABLE se puso fin al seguimiento de los pacientes que por cualquier razón interrumpieron de forma permanente el tratamiento asignado y se los censuró. Los pacientes que interrumpieron transitoriamente la medicación en estudio y luego la reiniciaron no fueron censurados. Mientras se estaba realizando RELY-ABLE se introdujo dabigatrán al mercado en varios países; en cuanto los pacientes podían acceder al dabigatrán comercial, se los dejaba de incluir en este análisis. La dosis indicada dependió de las indicaciones para las que hubiera recibido autorización en el país y las preferencias del médico. Los pacientes que ingresaban a RELY-ABLE con un tratamiento farmacológico asignado no difirieron sustancialmente de aquellos que completaron RE-LY (ver Material suplementario en línea, tabla S1). Las curvas de Kaplan-Meier demuestran que el beneficio relativo de D150 con respecto a D110 se mantuvo continuado por hasta 6,7 años para el accidente cerebrovascular isquémico. Los sangrados mayores y menores, pero no aquellos que amenazaran la vida

o los sangrados fatales, fueron superiores con D150, y la mortalidad vascular y por todas las causas no difirió entre las dosis, reflejando las tasas de eventos durante RE-LY. Un resultado importante fue la baja incidencia de accidentes cerebrovasculares y embolia sistémica para una población de pacientes con una puntuación media de CHADS2 de 2,1. Los sangrados intracerebrales fueron infrecuentes. El evento más frecuente en la población analizada fue la muerte. Es importante destacar que la warfarina reduce ~ 25% la mortalidad por todas las causas comparada con placebo y que D150 y D110 reducen la mortalidad 12% y 9%, respectivamente, comparados con warfarina<sup>(10,11)</sup>.

Aparte del sangrado, el único evento adverso notable observado con dabigatrán fue la dispepsia. Observamos tasas de dispepsia muy similares con las dos dosis de dabigatrán. Hay comunicaciones anteriores que informan que la dispepsia que tuvo lugar durante RE-LY fue en su mayor parte leve o moderada y que los síntomas dispépticos más frecuentes correspondieron a la enfermedad por reflujo gastroesofágico<sup>(12)</sup>. Se realizó un cuestionario durante la fase RELY-ABLE para determinar qué tratamientos se utilizaron para tratar los síntomas de dispepsia. Los inhibidores de la bomba de protones fueron eficaces. El análisis fue limitado, ya que fue realizado tardíamente en RELY-ABLE.

Se trata de la experiencia continua más prolongada con cualquier anticoagulante oral nuevo, no habiéndose constatado ninguna preocupación de seguridad adicional, así como tasas de eventos anualizados constantes durante todo el periodo de observación.

### Material suplementario

Por más material suplementario, consulte Europeace en línea.

### Reconocimientos

Christine Duffy, MSHS, contribuyó a la recolección de datos para este estudio.

### Financiación

Se recibió apoyo financiero de AstraZeneca, GSK, Boehringer Ingelheim, Lundbeck, Novartis, Janssen-Cilag, Sanofi-Aventis, Syngis, y Talecris. El Departamento de Neurología de la Universidad Duisburg-Essen recibió subvenciones de investigación del Consejo Alemán de Investigación (DFG), del Ministerio de Educación e Investigación de Alemania (BMBF), de la Unión Europea, NIH, de la Fundación Bertelsmann y de la Fundación Heinz-Nixdorf.

**Conflicto de interés:** MDE se ha desempeñado como consultor para AstraZeneca, Eisai, Pozen

Inc., Boehringer Ingelheim, ARYx Therapeutics, Pfizer, Sanofi, Bristol-Myers Squibb, Portola, Daiichi Sankyo, Medtronic, Merck, Johnson & Johnson, Gilead, Janssen Scientific Affairs, y Armetheon. Ha recibido subvenciones de investigación de apoyo de Boehringer Ingelheim, Bayer, Daiichi Sankyo, Pfizer y Bristol-Myers Squibb. JE ha recibido honorarios de consultoría o pagos profesionales de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myer Squibb, Daiichi Sankyo, Eli-Lilly, GlaxoSmithKline, Pfizer, Janssen, y Sanofi-Aventis. Ha recibido subvenciones o apoyo en especies de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myer Squibb, GlaxoSmithKline, Pfizer, Janssen, y Sanofi-Aventis. JO declaró haber recibido honorarios por consultoría y conferencias de Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, y Pfizer. PAR, MB y HN son empleados de Boehringer Ingelheim. AC fue empleado de Boehringer Ingelheim. H-CD recibió honorarios por su participación en los ensayos clínicos, contribución con juntas asesoras o presentaciones orales de Abbott, Allergan, AstraZeneca, Bayer Vital, BMS, Boehringer Ingelheim, CoAxia, Corimmun, Covidien, Daiichi Sankyo, D-Pharm, Fresenius, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Knoll, Lilly, MSD, Medtronic, MindFrame, Neurobiological Technologies, Novartis, Novo-Nordisk, Paion, Parke-Davis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, Servier, Solvay, St Jude, Syngis, Talecris, Thrombogenics, WebMD Global, Wyeth y Yamanouchi.

### Bibliografía

1. **Camm AJ, Lip GY, DeCaterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al.** ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1385-413.
2. **January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al.** 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2246-80.
3. **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: 1139-51.

4. **Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al.** Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
5. **Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al.** Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-92.
6. **Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al.** Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093-104.
7. **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;128: 237-43.
8. **Stangier J, Rathgen K, Stähle 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.
9. **Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, et al.** Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009;157:805-10.
10. **Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al.** Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327: 1406-12.
11. **The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators.** The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323:1505-11.
12. **Bytzer P, Connolly SJ, Yang S, Ezekowitz M, Formella S, Reilly PA, et al.** Analysis of upper gastrointestinal adverse events among patients given dabigatran in the RE-LY trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:246-52.