

Prevención del *stroke* en fibrilación auricular. Hallazgos del registro GLORIA-AF

Stroke Prevention In Atrial Fibrillation. Findings From The Gloria-Af Registry

SERGIO DUBNER¹, GREGORY Y.H. LIP², CHRISTINE TEUSCH³, HANS CHRISTIAN DIENER⁴, CECILIA ZEBALLOS⁵, JONATHAN L. HALPERIN⁶, CHANG SHENG MA⁷, MINEY PAQUETTE⁸, MENNO V. HUISMAN⁹

RESUMEN

Introducción: El GLORIA-AF (Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation) es un registro internacional, prospectivo, en tres fases, para determinar la seguridad y eficacia del dabigatrán en pacientes con fibrilación auricular no valvular recientemente diagnosticada, en riesgo de *stroke*. La fase II empezó cuando el dabigatrán, el primer anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K (NOAC) estuvo disponible.

Objetivos: Describir los datos clínicos basales de la fase II en la población general y el seguimiento a 2 años de aquellos que recibieron dabigatrán.

Material y Métodos: Se reclutaron un total de 15 644 pacientes, de los cuales 15 308 fueron elegibles y 4873 recibieron dabigatrán. Se analizaron las características de la fibrilación auricular, los hallazgos en el seguimiento y las enfermedades concomitantes. Los datos fueron analizados usando estadísticas descriptivas.

Resultados: Del total de pacientes elegibles, el 45,5% eran mujeres, con una edad promedio de 71 (rango intercuartilo: 64-78) años. Los pacientes eran de Europa (47,9%), América del Norte (22,2%), Asia (20,1%), América Latina (6,0%) y Medio Oriente/África (3,9%). La mayoría se encontraba en alto riesgo de *stroke* (CHA2DS2-VASc score >2; 86,1%); un 13,9% tuvieron riesgo moderado (CHA2DS2-VASc score >1). El 80,3% recibieron anticoagulantes orales; de ellos, el 47,9% recibieron NOAC y el 32,4%, antagonistas de la vitamina K (VKA); 12,0% recibieron agentes antiagregantes plaquetarios y el 7,6% no recibieron tratamiento antitrombótico. A 2 años de seguimiento, el 70,5% permanecieron en dabigatrán.

Conclusiones: Los datos de la fase II del registro GLORIA-AF demostraron que, en FA no valvular, los NOAC han sido ampliamente adoptados en la práctica clínica y fueron más frecuentemente prescritos que los VKA. No obstante, una gran proporción de pacientes en todo el mundo permanecieron sin tratamiento.

Palabras claves: Anticoagulantes /administración & dosificación - Administración Oral - Fibrilación Auricular - Accidente Cerebrovascular/prevención y control

ABSTRACT

Background: GLORIA-AF is a prospective, global, 3-phase registry program to determine the safety and effectiveness of dabigatran in patients with newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation at risk of *stroke*. Phase II began when dabigatran, the first non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC), became available.

Objectives: To describe phase II baseline clinical data in the general population and 2-year follow-up of those patients treated with dabigatran.

Methods: A total of 15,644 patients were enrolled, 15,308 of whom were eligible and 4,873 received dabigatran. Atrial fibrillation disease characteristics, follow-up findings and concomitant diseases were collected. Data were analyzed using descriptive statistics.

Results: Of the total eligible patients, 45.5% were female; median age was 71.0 (interquartile range: 64, 78) years. Patients were from Europe (47.9%), North America (22.2%), Asia (20.1%), Latin America (6.0%), and the Middle East/Africa (3.9%). Most had high *stroke* risk (CHA2DS2-VASc score \geq 2; 86.1%); 13.9% had moderate risk (CHA2DS2-VASc = 1). Overall, 80.3% received oral anticoagulants, of whom 47.9% received NOACs and 32.4% vitamin K antagonists (VKA); 12.0% received antiplatelet agents; and 7.6% received no antithrombotic treatment. At 2-year follow-up, 70.5% remained on dabigatran.

Conclusions: Data from GLORIA-AF phase II showed that in non-valvular AF, NOACs have been highly adopted in clinical practice, becoming more frequently prescribed than VKAs. Worldwide, however, a large proportion of patients remain undertreated.

Key words: Anticoagulants / administration & dosage - Administration, Oral - Atrial Fibrillation *Stroke*/prevention and control

REV ARGENT CARDIOL 2020;88:290-296. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v88.i4.18386>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: REV ARGENT CARDIOL 2020;88:287-289. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v88.i4.18624>

Recibido: 06/05/2020 - Aceptado: 29/05/2020

Dirección para separatas: Dr. Sergio Jose Dubner - Arenales 2463 CABA 1124 - Argentina. E-mail:dubnermd@gmail.com Fax 11 48273654

¹ Clínica y Maternidad Suizo Argentina y De Los Arcos Sanatorio, Buenos Aires, Argentina.

² Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool and Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, UK.

³ Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany.

⁴ University of Duisburg-Essen, Essen, Germany.

⁵ Instituto de Cardiología de Buenos Aires, Argentina.

⁶ Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA.

⁷ Atrial Fibrillation Center, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing, People's Republic of China.

⁸ Department of Medicine, Boehringer Ingelheim, Burlington, Canada.

⁹ Department of Thrombosis and Hemostasis, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands.

Abreviaturas

FA	fibrilación auricular	VKA	drogas inhibidoras de la vitamina K
NOAC	drogas no inhibidoras de la vitamina K		

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con fibrilación auricular (FA) tienen alrededor de 5 veces más riesgo de *stroke* que aquellos sin FA. Los pacientes con *stroke* y FA también tienen un peor pronóstico que aquellos pacientes con *stroke* sin FA en términos de gravedad del *stroke*, recurrencia, déficit motor, complicaciones cardíacas y mortalidad. (1)

En los últimos 50 años, en general, los pacientes con FA han recibido anticoagulantes como la warfarina para reducir su riesgo de *stroke*; esto ha logrado una reducción del *stroke* isquémico del 64% y de la mortalidad de cualquier causa del 26%, comparado con drogas controles o placebo. (2,3). El advenimiento de los nuevos anticoagulantes no inhibidores de la vitamina K (NOAC) en 2010 ha cambiado el paradigma de la anticoagulación y el manejo de los pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular.

En la actualidad, hay cuatro estudios que han demostrado que los NOAC son al menos similares o más eficaces que la warfarina: RE-LY (4), ROCKET (5), ARISTOTLE (6) y ENGAGE AF-TIMI. (7) Son estudios multicéntricos aleatorizados, con un número importante de pacientes incluidos. (8) No obstante, la utilización y la efectividad de los NOAC en el mundo real no está bien documentada. El Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF™) es un registro prospectivo, internacional y multicéntrico, que describe los patrones del tratamiento antitrombótico en pacientes con FA recientemente diagnosticada (<3 meses; América Latina <4,5 meses) y que se encuentran en riesgo de *stroke* (>1 de criterio de riesgo), para evaluar la seguridad a largo plazo y la efectividad del dabigatrán exilato. (9). Usando

datos de más de 900 centros de investigación de 44 países seleccionados aleatoriamente, representando todos los diferentes centros de atención, este registro va a ayudar a caracterizar los patrones y las conductas de tratamiento anticoagulante y su evolución, incluyendo porcentajes de *stroke* y complicaciones de sangrado en la vida real.

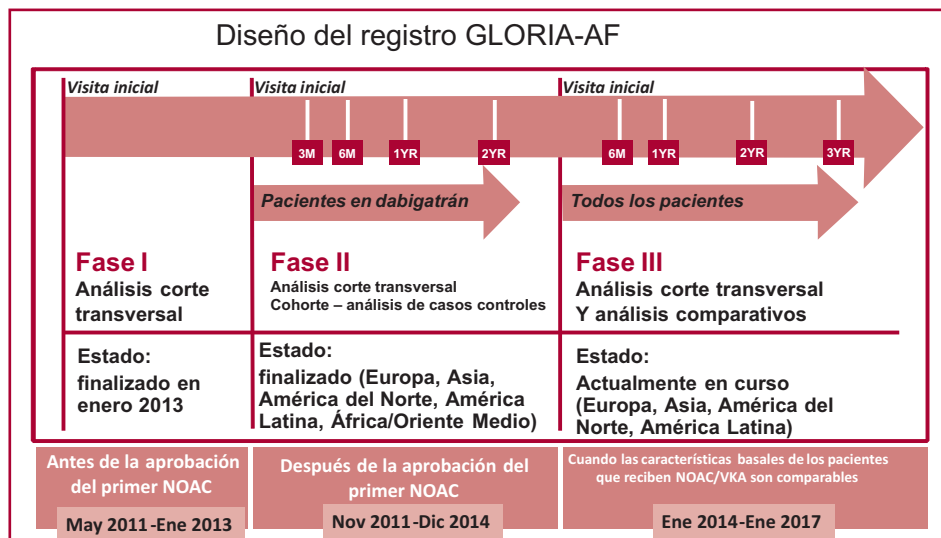
OBJETIVOS

Hay escasos datos disponibles sobre las características, el manejo clínico y la evolución de pacientes con FA en riesgo de *stroke*, desde una perspectiva internacional. El objetivo de este estudio es describir las características basales de la población estudiada y el seguimiento clínico a 2 años de los pacientes que recibieron dabigatrán.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del GLORIA-AF ha sido publicado oportunamente (9) y se presenta en la Figura 1. Básicamente, se incluyeron pacientes consecutivos con diagnóstico reciente (dentro de los 3 meses anteriores a la visita inicial, o los 4,5 meses, en América Latina, por decisión de los investigadores locales) de FA no valvular en riesgo de *stroke* (CHA₂DS₂-VASc score ≥1, basado en la presencia de insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥75 años [doble], diabetes, *stroke* [doble], enfermedad vascular, edad 65 a 74 años y sexo [femenino]). El registro consistió en tres fases, la fase I es un corte transversal anterior a la autorización del dabigatrán (primer NOAC disponible) en los países participantes; la fase II es un corte transversal posterior a la aprobación del dabigatrán y un seguimiento a 2 años solamente de aquellos pacientes que recibieron dabigatrán; la fase 3 es un corte transversal con un análisis comparativo entre dabigatrán y los distintos anticoagulantes utilizados, principalmente warfarina, con un seguimiento a 3 años,

Fig. 1. Diseño del registro GLORIA-AF



independientemente del anticoagulante recibido. Se planeó incluir hasta 56 000 pacientes en 44 países en las tres fases. La fase II, a la que se va a referir este trabajo, incorporó 15 644 pacientes consecutivos entre noviembre de 2011 y diciembre de 2014, 15 308 fueron elegibles para ingresar al registro independiente de la terapia prescrita; el seguimiento de los que recibieron dabigatrán finalizó en 2016. Se utilizó un formulario electrónico, que se completó a través de una página web, para ingresar los datos y garantizar su seguridad. Se registraron la historia médica basal, las medicaciones concomitantes y el tratamiento antitrombótico prescrito; los eventos durante el seguimiento fueron recolectados en las visitas planeadas para los meses 3, 6 y 12 y al segundo año luego de la visita inicial.

Análisis estadístico

Los datos basales fueron resumidos descriptivamente. Para el seguimiento clínico (incluyendo el dato de stroke, sangrado mayor y muerte vascular), los pacientes que tomaron al menos una dosis de dabigatrán fueron seguidos durante 2 años, y la tasa de incidencia y los intervalos de confianza del 95% (IC95%) fueron evaluados a partir del tiempo de tratamiento expuesto (análisis basado en el tratamiento). Los pacientes a quienes se indicó el dabigatrán, pero no tomaron ninguna dosis, fueron excluidos del estudio.

Registro de la investigación clínica:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>;

Números de registro del estudio NCT01468701, NCT01671007, NCT01937377.

Criterios de inclusión

El GLORIA™-AF es un registro internacional, prospectivo, que incluye pacientes consecutivos con diagnóstico de FA no valvular de reciente inicio con factor de riesgo ≥ 1 (CHA_2DS_2-

VASc score ≥ 1), que se realizó en diferentes entornos de atención médica en 44 países de 5 regiones del mundo.

Criterios de exclusión

Los pacientes eran excluidos por alguna de las siguientes razones: portadores de válvula cardíaca mecánica o enfermedad valvular que requiera el reemplazo durante el curso del registro, >60 días de tratamiento con VKA en cualquier momento de la vida por cualquier indicación, FA secundaria a una causa reversible, expectativa de vida <1 año u otra indicación para VKA que no fuera la FA.

Consideraciones éticas

El registro GLORIA-AF fue realizado de acuerdo a la declaración de Helsinki y de los protocolos y procedimientos aprobados por la Agencia Europea de Medicina, como así también de los comités de ética y grupos de revisión de las instituciones participantes. Todos los pacientes proveyeron el consentimiento informado antes de ingresar al registro.

RESULTADOS

De los 15 308 pacientes elegibles incluidos en 982 centros, con una media de edad de $70,5 \pm 11,0$ años, el 45,5% eran mujeres. Los pacientes eran de Europa (47,9%), América del Norte (22,2%), Asia (20,1%), América del Sur (6,0%) y Medio Oriente/África (3,9%). Figura 2.

La mayoría de los pacientes tenían un alto riesgo de stroke (CHA_2DS_2-VASc score ≥ 2 ; 86,1%) y 13,9% tenían riesgo moderado (CHA_2DS_2-VASc score = 1). El 80,3% recibió anticoagulantes orales; el 47,9% recibió NOAC y el 32,4% recibió warfarina o acenocumarol (VKA); un

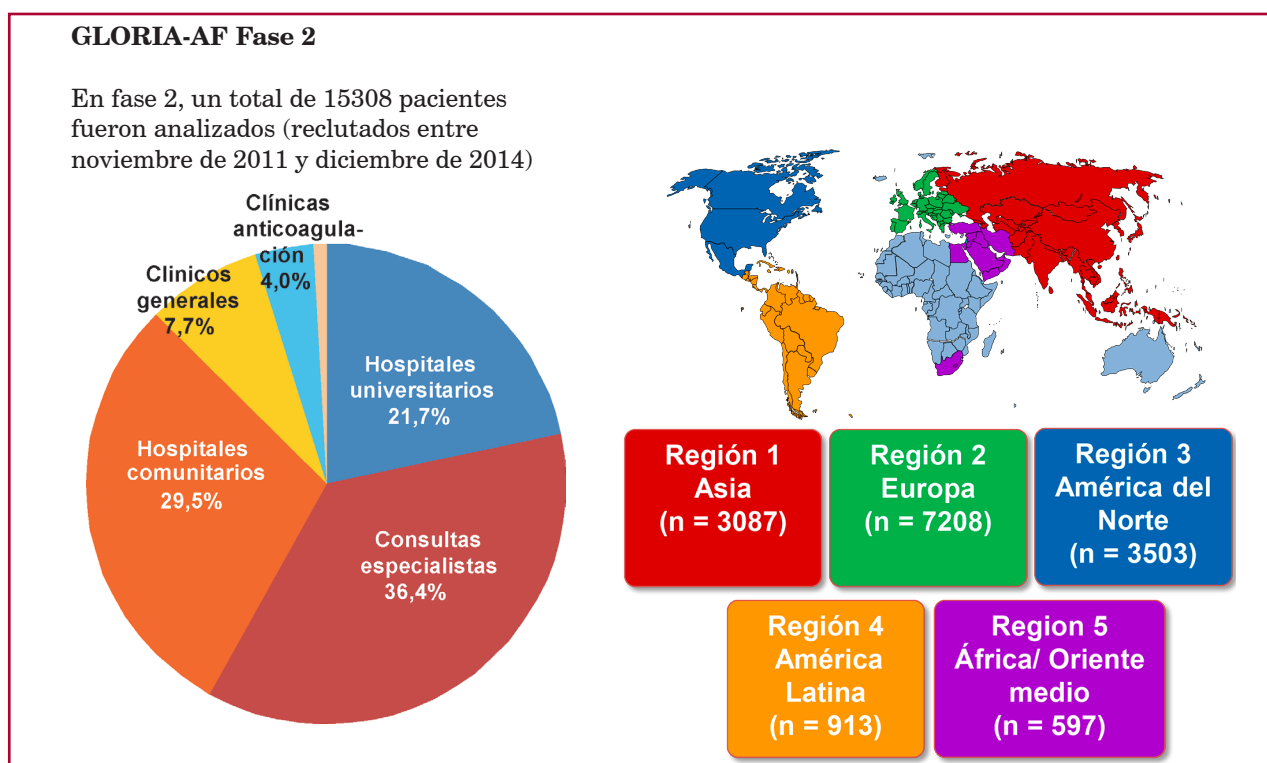


Fig. 2. Distribución de pacientes por país y lugar de tratamiento

12,0% recibió tratamiento antiplaquetario y el 7,6% no recibió ningún tratamiento antitrombótico.

La fibrilación auricular paroxística estuvo presente en el 53,3% de los pacientes; el 35,6% tuvo FA persistente y el 11,1% tuvo FA permanente. La FA fue sintomática en el 28,2% y mínimamente sintomática o asintomática en el 71,8% restante.

Los pacientes fueron manejados, mayormente, por cardiólogos (87,5%) y seguidos en hospitales comunitarios (29,5%), consultorios de especialistas (36,4%), hospitales universitarios (21,7%), centros de cuidados primarios (7,4%), como pacientes ambulatorios (4,0%) o en otros centros de cuidados médicos (0,8%).

Diferencias regionales en el tratamiento antitrombótico

En Europa, el tratamiento con NOAC fue más común que con VKA (52,7% y 37,7%, respectivamente); un 5,9% de los pacientes recibió tratamiento antiplaquetario y el 3,7% no recibió tratamiento antitrombótico. En América del Norte, los NOAC fueron indicados en el 52,1% de los pacientes y los VKA en el 26,2%; un 14,1% de los pacientes recibieron tratamiento antiplaquetario, mientras que el 7,3% no recibió tratamiento antitrombótico. En Asia, el 27,7% de los pacientes recibió tratamiento con VKA, mientras que el 27,6% fueron tratados con NOAC. El tratamiento antiplaquetario fue dado al 25,1% de los pacientes, y el 19,7% no recibió ningún tratamiento antitrombótico.

En América Latina, se seleccionaron 941 pacientes consecutivos; el 44,64% fueron mujeres, la edad promedio (\pm DS) fue de 69,6 (\pm 11,7) años; el 43,8% tuvo FA paroxística, el 34,7%, FA persistente y el 21,5%, FA permanente. El *score* CHA₂DS₂-VASc promedio fue de 3,2 \pm 1,5 y el *score* HAS-BLED, 1,2 \pm 0,9. El dabigatrán fue prescrito en 379 pacientes, de los cuales el 54,7% recibió 150 mg dos veces al día y el 43,0%, 110 mg dos veces por día. La proporción de pacientes bajo aspirina fue del 10,9% y un 4,5% estaba sin terapia. En Argentina, ingresaron 167 pacientes, de los cuales el 88,8% (IC95%: 83-93) recibieron anticoagulantes; el 50% de ellos recibió NOAC, el 38,8% recibió VKA, un 8,7% recibió antiagregantes plaquetarios y el 2,5% se mantuvo sin terapia. (10)

Pacientes añosos: El 34,0% presentaba entre 65 y 74 años, el 30,5%, entre 75 y 84 años y el 8,6% \geq 85 años. El 83,7%, 86,8% y 85,4% de los pacientes de esos tres grupos etarios recibieron anticoagulantes orales, respectivamente (NOAC: 49,7%; 48,7% y 45,6%, respectivamente), excepto los que presentaban riesgo de sangrado elevado (HAS-BLED \geq 3); en esos subgrupos, la proporción de anticoagulados fue 64,1%, 63,5% y 64,5%, respectivamente, y el 31,1%, 30,3% y 31,3% de ellos recibieron antiagregación plaquetaria, exclusivamente. Dentro del grupo de pacientes \geq 85 años, los anticoagulantes orales fueron usados en el 88,1% en Europa (NOAC, 45,1%), el 79,5% en América del Norte (NOAC, 44,8%) y el 54,1% en Asia (NOAC, 40,2%).

Seguimiento a 2 años: De los 15 308 pacientes elegibles ingresados en la fase II (2011-2014), 4873 recibieron dabigatrán, con una duración media de 18,0 \pm 9,4 meses. La edad promedio fue de 70,5 + 11,0 años y 86,1% presentaban un *score* de CHA₂DS₂-VASc $>$ 2. Las comorbilidades más comunes fueron hipertensión (74,5%), insuficiencia cardíaca (24,0%) y diabetes (23,1%). El 47,9% de los pacientes eran de Europa, el 22,2% de América del Norte, el 20,1% de Asia, un 6,0% de América Latina y un 3,9% de África/Medio Oriente.

Los hallazgos clínicos en el seguimiento son reseñados en la Tabla 1. El 94% (4580/4873) de los pacientes no presentó ningún hallazgo de interés (*stroke*, sangrado mayor, IM y muerte de cualquier causa) durante el seguimiento. La tasa de incidencia de *stroke* fue de 0,65 (IC95%: 0,48-0,87) por 100 personas-año (70% fueron isquémicos, 12,8 fueron clasificados como primariamente hemorrágicos y el 4,3% como secundario a transformación hemorrágica); la tasa de incidencia de sangrado mayor fue de 0,97 (IC95%: 0,76-1,23) por 100 personas-año; la de sangrado que compromete la vida (principalmente gastrointestinal y, menos frecuentemente, intracraneal) fue de 0,62 (IC95%: 0,46-0,84) por 100 personas-año y la de sangrado fatal fue de 0,10 (IC95%: 0,04-0,20) por 100 personas-año. La tasa de incidencia de IM, muerte vascular y muerte de cualquier causa fue de 0,50 (IC95%: 0,35-0,69); 0,85 (IC95%: 0,65-1,09) y 2,48 (IC95%: 2,13-2,87), respectivamente.

Persistencia: La probabilidad de persistencia al tratamiento con dabigatrán a 6 meses fue del 83,6%, a 12 meses, del 77% y a 24 meses, del 70,5%. La incidencia de eventos clínicos durante los 2 años de seguimiento por 100 pacientes-año (IC95%) fue la siguiente: efectos secundarios graves, 0,33 (0,04-1,17); sangrado mayor, 0,49 (0,1-1,42) y muerte de cualquier causa, 4,06 (2,63-6,0). Los pacientes en América del Norte y Asia tuvieron mayor rango de discontinuación que en Europa, y los pacientes de América Latina y África/Medio Oriente tuvieron menor discontinuación. El riesgo de discontinuación fue mayor en el período que siguió al inicio de tratamiento y la mayoría de las razones para su discontinuación no estuvieron relacionadas con sus efectos colaterales. La Figura 3 muestra las probabilidades y razones de discontinuación del dabigatrán, con o sin cambio a otro anticoagulante oral, en 2 años. (11)

DISCUSIÓN

El advenimiento de los NOAC, con el dabigatrán exilato en 2010, cambió el paradigma del tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular no valvular. (12,13)

Los datos referidos demuestran que, en la práctica clínica, se han adoptado a los NOAC en la estrategia de tratamiento y que el patrón ha cambiado de acuerdo a esto, particularmente en Europa y América del Norte, donde los NOAC se han prescrito más que los VKA. En forma adicional, estos resultados muestran un alto número de pacientes sin tratamiento o tratados con antiagregantes (AAS), particularmente en Asia y

Evolución	Pacientes con eventos	PY	crudo por 100 PY (IC95%)
Stroke	47	7,192	0,65 (0,48-0,87)
Isquémico	31	7,197	0,43 (0,29-0,61)
Secundario transformación hemorrágica	2	7,213	0,03 (0,00-0,10)
Hemorrágica	6	7,213	0,08 (0,03-0,18)
Desconocida tipo/incierta clasificación	10	7,212	0,14 (0,07-0,26)
Embolismo sistémico	3	7,212	0,04 (0,01-0,12)
Sangrado mayor	70	7,199	0,97 (0,46-0,84)
Comp. de vida	33	7,209	0,62 (0,32-0,64)
Fatal	5	7,215	0,10 (0,04-0,20)
Localización sangrado	12	7,213	0,17 (0,09-0,29)
Intracraneal hemorragia gastrointestinal	43	7,206	0,60 (0,43-0,80)
Otras	13	7,210	0,18 (0,10-0,31)
Desconocido	2	7,215	0,03 (0,00-0,10)
IAM	36	7,204	0,50 (0,35-0,69)
Mort, toda causa	179	7,215	2,48 (2,13-2,87)
Vascular	61	7,215	0,85 (0,65-1,09)
No vascular	70	7,215	0,97 (0,76-1,23)
Desconocido	48	7,215	0,67 (0,49-0,88)

IC = Intervalo de confianza; IR = porcentaje de incidencia; PY = paciente-años,

TABLA 1. Tasas de incidencia bruta a 2 años de seguimiento clínico en pacientes tratados con dabigatrán (N = 4859)

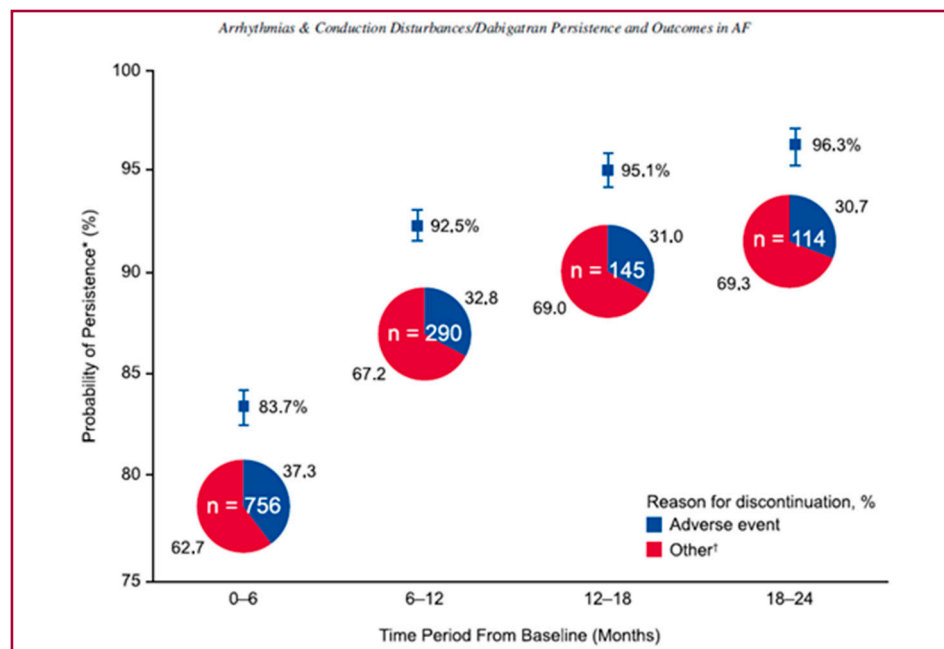


Fig. 3. Causas de discontinuación del dabigatrán a 2 años de seguimiento

Paquette et al. Amer J Cardiol 2020;125:383-391.

en América del Norte. (14). En América del Norte, el 14% recibió terapia antiplaquetaria y esto puede ser el reflejo de lo que indican las guías americanas, en donde se sugiere al tratamiento antiplaquetario como una alternativa a la anticoagulación oral en pacientes con un score de CHA₂DS₂-VAsC de 1. (15) Otros regis-

tros han presentado sus datos y descripto los patrones de tratamiento en pacientes con FA. No obstante, la comparación de los diferentes registros puede ser desafiante por una variedad de razones. Así, por ejemplo, diferencias en los criterios de inclusión/exclusión, de las especialidades de los médicos tratantes y de los

lugares de práctica médica (hospitales comunitarios, académicos, etc.) pueden generar diferencias en la selección de los pacientes o en las preferencias terapéuticas. (16-19) Con esta alta inclusión de pacientes, el registro GLORIA-AF ayuda a incrementar nuestro entendimiento sobre la prevención del *stroke* en pacientes con FA no valvular y a definir las estrategias futuras de tratamiento que, eventualmente, podrían influir en el seguimiento de los pacientes.

Cuando se evaluaron la incidencia de complicaciones a 2 años en los pacientes que recibieron dabigatrán, el porcentaje de sangrado y el de *stroke* fue bajo, lo que confirma la seguridad y eficacia sostenida del dabigatrán en los 2 años de seguimiento, en coincidencia con los resultados previos del RE-LY y el RE-LY ABLE. (20) No obstante, hay diferencias a través de las regiones: la incidencia de *stroke* fue $<1,0/100$ pacientes-año y comparable en todas las regiones; la de sangrado mayor fue más alta en América del Norte (aproximadamente $2,1/100$ pacientes-año) y más baja en Europa y Asia (aproximadamente $0,9/100$ paciente-año). La mortalidad de cualquier causa fue más alta en América del Norte que en Asia, y la de Europa estuvo entre ambas.

Diferentes causas podrían explicar estos hallazgos. Primero, se observaron diferencias importantes en las características clínicas de los pacientes entre las diferentes regiones. La enfermedad coronaria, la diabetes, la hipertensión y el sangrado previo fueron más prevalentes en América del Norte que en Europa. Cuando comparamos América del Norte con Asia, la diabetes, el sangrado previo y el infarto de miocardio previo fueron más frecuentes en Asia. Estas diferencias en las comorbilidades también se reflejaron en el tratamiento instituido. La aspirina fue usada con una frecuencia del doble en América del Norte comparada con Europa o Asia ($21,9\%$ vs. $10,9\%/12,1\%$). Adicionalmente, el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) fue particularmente más elevado en América del Norte que en Europa o Asia ($10,3\%$ vs. $1,6\%/1,4\%$). El uso concomitante de estas drogas incrementa el riesgo de sangrado y pudo haber contribuido a la mayor incidencia de sangrado que se observa en América del Norte.

Una ventaja potencial importante del uso de NOAC es la persistencia en la terapia. Después de 2 años de seguimiento, aproximadamente el 70% de los pacientes (77% al primer año) con FA continuaba tomando dabigatrán, que se compara favorablemente con la persistencia reportada con warfarina, que fue del 45% . (21) El riesgo de discontinuación es mayor en el período inmediato a la iniciación del tratamiento

Limitaciones

La fase II del registro GLORIA-AF incluyó el seguimiento de los pacientes tratados con dabigatrán únicamente. Por lo tanto, no se pueden hacer comparaciones con los otros anticoagulantes. En la fase III del mismo registro, los datos de seguimiento alcanzarán a todos los pacientes, por lo que el análisis de seguridad y efectividad se podrá hacer con todos los anticoagulan-

tes. No se pueden hacer comparaciones entre los que recibieron las dosis de 150 mg y la de 110 mg, dos veces por día, ya que la población difiere entre sí por su pequeño tamaño y el bajo número de eventos, por lo que únicamente se presentan los porcentajes de incidencia cruda. Esta cohorte presentó un HAS-BLED bajo, lo que ha podido traducirse en una baja incidencia de hemorragias mayores. Es más, esta cohorte incluye una alta proporción de pacientes de Europa y América del Norte, lo que hace difícil comparar estas poblaciones con las de otras regiones. No obstante, este registro prospectivo es el más largo de la literatura de pacientes seguidos con dabigatrán.

CONCLUSIÓN

En esta cohorte prospectiva de pacientes con FA tratados con dabigatrán se observaron bajas tasas de *stroke*, sangrado mayor e IM, lo que confirma la seguridad y eficacia del dabigatrán tras 2 años de seguimiento en la práctica clínica.

Los datos de la fase II del registro GLORIA-AF demuestran que los NOAC han sido adoptados en la práctica clínica y los patrones de tratamiento han sido modificados, particularmente en Europa y América del Norte, donde los NOAC han sido indicados más frecuentemente que los VKA. Al mismo tiempo, se observa que un grupo considerable de pacientes se mantiene sin tratamiento o solamente con antiagregantes plaquetarios.

Conflictos de intereses

Sergio J. Dubner recibe honorarios por su participación como miembro del Comité Científico del registro GLORIA-AF apoyado por Boehringer Ingelheim y percibe becas de investigación de Abbott (St. Jude Medical) y Medtronic.

Gregory Y.H. Lip ha servido como consultante Bayer/Janssen, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Biotronik, Medtronic, Boehringer Ingelheim, Microlife, and Daiichi-Sankyo, y conferencista para Bayer, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Medtronic, Boehringer Ingelheim, Microlife, Roche y Daiichi-Sankyo.

Hans Christian Diener ha recibido honorarios por participar en investigaciones clínicas, en comités científicos y presentaciones orales de Abbott, Allergan, AstraZeneca, Bayer Vital, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, CoAxia, Corimmun, Covidien, Daiichi-Sankyo, D-Pharm, Fresenius, GlaxoSmithKline (GSK), Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Knoll, Lilly, Merck Sharp & Dohme, 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.

Chang Sheng Ma recibe honorarios por su participación como miembro del Comité Científico del registro GLORIA-AF y becas de investigación de Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Bayer HealthCare, Pfizer, AstraZeneca y Johnson & Johnson.

Jonathan L Halperin recibe honorarios por su participación como miembro del Comité Científico del registro GLORIA-AF, apoyado por Boehringer Ingelheim, y ha recibido honorarios por consultas de Bayer HealthCare, Janssen-Ortho-McNeil y Pfizer, MVH ha recibido honorarios por presentaciones y consultas de Boehringer Ingelheim, Bayer

HealthCare, Pfizer, GlaxoSmithKline y Actelion Pharmaceuticals.

Los restantes autores son empleados de Boehringer Ingelheim

BIBLIOGRAFÍA

- Peters NS, Schilling RJ, Kanagaratnam P, Markides V. Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure. *Lancet* 2002;359:593-603. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07748-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07748-6)
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>
- Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:3018-26. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl015>
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
- Huisman MV, Lip GY, Diener HC et al. Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2014;167:329-34. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.12.006>
- Zeballos C, Caccavo A, Huisman M, Giniger AG, Aguinaga L, Maid GF y cols. Patrones de tratamiento antitrombotico en la era de los nuevos anticoagulantes orales. Datos argentinos del registro GLORIA AF. 44° Congreso Argentino de Cardiología (octubre 2018) 443(Abstract)
- Paquette M, Franca LR, Teutsch C, et al. Dabigatran Persistence and Outcomes Following Discontinuation in Atrial Fibrillation Patients from the GLORIA-AF Registry. *Am J Cardiol* 2020;125:383-91. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.10.047>
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY 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;31:2369-429. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278>
- Camm AJ, Lip GY, De CR, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 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. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47. <https://doi.org/10.1093/europace/eus305>
- Huisman MV, MD, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HD, Dubner SJ et al on behalf of the GLORIA-AF Investigators. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:777-85. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.061>
- NICE. Atrial fibrillation: management NICE guidelines [CG180]. 2014. Ref Type: Online Source
- Mazurek M, Huisman MV, Rothman K, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, Halperin JL, Ma CS, Zint K, Elsaesser A, Lu S, Lip GYH, on behalf of the GLORIA-AF Investigators. Regional Differences in Antithrombotic Treatment for Atrial Fibrillation: Insights from the GLORIA-AF Phase II Registry Thromb Haemost 2017;117:2376-88. <https://doi.org/10.1160/TH17-08-0555>
- Dubner SJ; Martinenghi N. Edoxaban in Latin America. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1466-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.038>
- Lip GY, Laroche C, Dan GA et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace* 2014;16:308-19. <https://doi.org/10.1093/europace/eut373>
- Kakkar AK, Mueller I, Bassand J, Fitz Maurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One* 2013;8:e63479. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063479>
- Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz M, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA et al. Long term multicenter observational study of Dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RE-LY ABLE study. *Circulation* 2013;128:237-43.
- Spivey CA, Qiao Y, Liu X, Mardekian J, Parker RB, Phatak H, et al. Discontinuation/Interruption of warfarin therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:596-606. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.7.596>