Utilización del tratamiento anticoagulante en los pacientes con fibrilación auricular no reumática

Eduardo Vázquez Ruiz de Castroviejo, Antonio Martín Rubio, Hipólito Pousibet Sanfeliu, Cristóbal Lozano Cabezas, Manuel Guzmán Herrera, Ada Tarabini Castellani y Carlos Pagola Vilardebó

Unidad de Cardiología. Hospital General de Especialidades Ciudad de Jaén. Jaén.

Introducción. La eficacia del tratamiento anticoagulante en la prevención de tromboembolismos en los pacientes con fibrilación auricular no reumática está establecida. No disponemos de datos de su utilización en la práctica diaria en nuestro país.

Objetivo. Determinar el empleo de anticoagulantes orales en los pacientes con fibrilación auricular no reumática y analizar la influencia en su utilización de los factores de riesgo tromboembólico.

Pacientes y métodos. Estudiamos retrospectivamente a 302 pacientes con fibrilación auricular no reumática. Analizamos la presencia de insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, tromboembolismo previo, diabetes y dilatación de la aurícula izquierda. Junto a la edad, sexo, presentación no permanente de la arritmia y haber estado hospitalizado, realizamos un análisis uni y multivariante de su influencia en la instauración del tratamiento.

Resultados. El 28,8% de los pacientes seguían tratamiento anticoagulante y el 83,7% seguían tratamiento anticoagulante o antiagregante. Sólo tres pacientes, entre 49, con edad igual o mayor a 80 años habían sido anticoagulados. En el análisis multivariante, tromboembolismo previo (*odds ratio* 4,03 [1,9-8,1]), fibrilación permanente (*odds ratio* 2,6 [1,3-5,3]), dilatación de aurícula izquierda (*odds ratio* 2,3 [1,2-4,1]) e insuficiencia cardíaca (*odds ratio* 1,9 [1,07-3,6]) fueron los factores predictores de mayor probabilidad de estar anticoagulado.

Conclusiones. a) La anticoagulación en la prevención de tromboembolismos en los pacientes con fibrilación auricular no reumática está infrautilizada; b) un tromboembolismo previo, dilatación de aurícula izquierda e insuficiencia cardíaca han condicionado mayor probabilidad de estar anticoagulado, y c) la edad mayor de 80 años y presentación no permanente de la arritmia han condicionado un menor uso.

Palabras clave: Fibrilación auricular. Anticoagulantes. Embolismo.

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 200-204)

Oral Anticoagulation Use among Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation

Introduction. The efficacy of anticoagulant treatment in the prevention of thromboembolic complications among patients with nonrheumatic atrial fibrillation is established. In our country, data on the use of this therapy in clinical practice are not available.

Objective. To examine anticoagulants use among patients with nonrheumatic atrial fibrillation and to analyze the influence of several thromboembolic risk factors in anticoagulant use.

Patients and methods. We have studied, 302 patients retrospectively, with nonrheumatic atrial fibrillation. We determined the presence of heart failure, hypertension, previous thromboembolism, diabetes and left atrium dilation. We added age, sex, pattern of non-permanent arrhythmia and hospitalization and we conducted univariate and multivariate analyses to identify their influence the establishment of the anticoagulant treatment.

Results. 28,8% of patients were treated with oral anticoagulants. 83,7% were treated with oral anticoagulant or antiplatelet agents. Only three patients, out of 49, aged 80 years or older were treated with anticoagulants. Multivariate analysis showed that previous thromboembolism (*odds ratio* 4.03 [1.9-8.1]), permanent atrial fibrillation (*odds ratio* 2.6 [1.3-5.3]), left atrium dilation (*odds ratio* 2.3 [1.2-4.1]) and heart failure (*odds ratio* 1.9 [1.07-3.6]) were factors that predicted higher use of anticoagulant treatment.

Conclusions. a) Anticoagulant treatment is underused among patients with nonrheumatic atrial fibrillation; b) previous thromboembolism, left atrium dilation and heart failure have conditioned higher probability of undergoing anticoagulant treatment, and c) *patients* aged 80 years and over and non permanent atrial fibrillation predicted less use of the therapy.

Key words: Atrial fibrillation. Anticoagulants. Embolism.

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 200-204)

Correspondencia: Dr. E. Vázquez Ruiz de Castroviejo. Navas de Tolosa, 4 y 6, P-1 6.º M. 23001 Jaén. Correo electrónico: vazquez89@arrakis.es.

Recibido el 22 de abril de 1999.

Aceptado para su publicación el 8 de julio de 1999.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

FANR: Fibrilación auricular no reumática.
SPAF: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular es el trastorno del ritmo sostenido al que más frecuentemente ha de enfrentarse el cardiólogo en su práctica clínica diaria. Durante muchos años, el control de la frecuencia ventricular fue considerado el único aspecto determinante en el seguimiento de este importante grupo de población; sin embargo, en la última década se han puesto de manifiesto una serie de hechos que han modificado de forma sustancial su manejo clínico y han convertido lo que hasta ahora se limitaba a la instauración de terapia digitálica, en una valoración compleja y, en ocasiones, difícil. La posibilidad de considerar tratamiento quirúrgico¹ o ablación con radiofrecuencia² en grupos seleccionados de pacientes y la cardioversión eléctrica en un buen número de ellos, que hasta ahora se consideraban en situación de fibrilación permanente, ha modificado nuestros planteamientos anteriores; pero es, sin duda, la necesidad de establecer el riesgo tromboembólico y la indicación de instaurar un tratamiento anticoagulante la decisión más trascendente a la que debemos enfrentarnos.

La relación entre fibrilación auricular y fenómenos tromboembólicos es un hecho indiscutible; el beneficio del tratamiento anticoagulante en la prevención de dichos fenómenos en los pacientes sin valvulopatía reumática fue inicialmente establecido por cinco conocidos ensayos clínicos³⁻⁷ y confirmado con posterioridad para los subgrupos con factores de riesgo tromboembólico. Se trata, sin embargo, de una terapia que conlleva un riesgo hemorrágico evidente, requiere un complejo control y condiciona una alta dependencia no sólo para el propio paciente sino, a veces, para su entorno familiar. Estos hechos, entre otros, han condicionado que, aunque el porcentaje de la población anticoagulada se haya incrementado de forma muy sustancial durante los últimos años^{8,9}, su aplicación en la práctica clínica sea muy inferior a la óptima y que, según estimaciones, podría conseguir evitar 31 ictus por cada 1.000 pacientes tratados durante un año al coste de una hemorragia mayor y 50 episodios hemorrágicos menores¹⁰.

Existen muy escasos datos¹¹ del nivel de aplicación en nuestro país del tratamiento anticoagulante en los pacientes con fibrilación auricular no reumática (FANR).

El objetivo de nuestro estudio es determinar la utilización del tratamiento cumarínico en los pacientes con diagnóstico de FANR. Analizamos la presencia de factores clínicos y ecocardiográficos que han demostrado ser predictores de mayor riesgo tromboembólico y su influencia en la aplicación de la terapia. Revisamos el grado de utilización de tratamiento antiagregante.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudiamos de forma retrospectiva la historia clínica de 302 pacientes, diagnosticados de fibrilación auricular no reumática, seleccionados de forma aleatoria en

tre los que se encontraban en seguimiento habitual en la consulta de cardiología con el único requisito de haber sido hospitalizados o haber consultado al menos una vez durante los años 1995-1996.

En control de anticoagulación fue realizado en nuestro centro por el servicio de hematología, que es de ámbito provincial y atiende una población urbana y rural en la que los núcleos de población pequeños y aislados, con dificultades para el control de la terapia, son muy escasos. En un estudio previo valoramos las complicaciones hemorrágicas del tratamiento anticoagulante en nuestra institución, y sólo un 1,1% de los pacientes presentaron hemorragias mortales o intracraniales con secuelas, durante un seguimiento de dos años¹².

Determinamos el grado de utilización de la terapia anticoagulante y antiagregante y valoramos la influencia en la aplicación del tratamiento cumarínico de los siguientes factores: edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardíaca, fenómeno tromboembólico previo, presentación no permanente de arritmia y dilatación de aurícula izquierda. Consideramos hipertensos a aquellos pacientes que en la historia clínica presentaban cifras de presión arterial superiores a 160/90, en más de una determinación, o seguían tratamiento expresamente dirigido a controlar cifras tensionales. Fueron incluidos dentro del grupo de diabéticos los pacientes que seguían tratamiento antidiabético farmacológico. El diagnóstico de insuficiencia cardíaca requería ingresos hospitalarios en los que se documentara dicho cuadro clínico y/o parámetros ecocardiográficos de disfunción sistólica significativa, y los fenómenos tromboembólicos previos fueron diagnosticados cuando había antecedentes de embolismo arterial periférico, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio.

Incluimos a pacientes con fibrilación auricular no permanente cuando se habían documentado episodios repetidos y prolongados que habían requerido maniobras terapéuticas para su reversión y que pueden ser incluidos dentro del grupo que actualmente denominamos fibrilación persistente.

Como parámetro ecocardiográfico consideramos la dilatación de aurícula izquierda. A pesar de tratarse de un estudio retrospectivo, contamos con un registro ecocardiográfico de la totalidad de los pacientes; no obstante, la valoración de la dilatación de aurícula izquierda fue, lógicamente, realizada de forma no predefinida, estableciéndose cuando constaba un valor superior a 40 mm y, a veces, de forma cualitativa.

Por último, analizamos la posible influencia de haber estado hospitalizado en la utilización del tratamiento anticoagulante.

Análisis estadístico

Se realizó análisis univariante mediante el test de la t de Student para variables cuantitativas no pareadas y

el test de la χ^2 para variables cualitativas. Para el estudio multivariante se utilizó un análisis de regresión logística de forma exploratoria y con el método de inclusión de variables paso a paso. Se calcularon las *odds ratio* y los intervalos de confianza del 95%. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

De los 302 pacientes, 87 (28,8%) seguían tratamiento anticoagulante; 166 (54,9%) tratamiento antiagregante; 4 de los 87 pacientes anticoagulados (1,32%), debido a haber presentado fenómenos tromboembólicos a pesar de haber iniciado tratamiento anticoagulante, seguían terapia antiagregante y anticoagulante combinada; 253 (83,7%) se encontraban bajo tratamiento anticoagulante o antiagregante.

En la tabla 1 figuran las características clínicas de los pacientes y la frecuencia de presentación de los factores de riesgo tromboembólico analizados; 216 (71,5%) de los pacientes tenían alguno de los factores clínicos considerados predictores de mayor riesgo tromboembólico. Si añadimos el parámetro ecocardiográfico de dilatación de aurícula izquierda incluimos a 253 pacientes (83,7%). Si analizamos la presencia aislada de cada uno de los factores considerados, vemos que dicha circunstancia ocurre de forma poco frecuente. La hipertensión arterial y la dilatación de la aurícula izquierda se presentaron aisladamente con mayor frecuencia, estando presentes únicamente en el 11,9 y en el 12,2% de los pacientes. La presencia aislada de embolismo previo, insuficiencia cardíaca o diabetes ocurría en el 2,6, 1,9 y 1,3%, respectivamente. El 53,7% presentaban más de un factor de riesgo tromboembólico; en el 30% se encontraba un solo factor de riesgo y únicamente el 16,3 no presentaba ningún factor de riesgo asociado a la fibrilación auricular. El 32,8% de los 253 pacientes que presentaban uno o varios factores de riesgo seguían tratamiento anticoagulante.

Al considerar la influencia de las distintas características clínicas y factores de riesgo tromboembólico analizados hay que destacar, en primer lugar, la importancia de la edad. La edad media del grupo anticoagulado era de $68,8 \pm 7,2$ años y la del grupo no anticoagulado de $70,7 \pm 11,1$ años ($p = 0,07$). Sólo tres de los 49 pacientes con edad ≥ 80 años fueron anticoagulados; sin embargo, no hubo diferencias significativas de edad entre grupos al considerar los 53 pacientes comprendidos entre 75 y 79 años y los 200 pacientes menores de 75 años (el 28 frente al 35%; $p = 0,37$).

En el análisis univariante del resto de las variables (tabla 2) se puede observar cómo la presencia de insuficiencia cardíaca, la dilatación de aurícula izquierda, el embolismo previo y la presentación permanente de la arritmia condicionaban una mayor probabilidad de estar anticoagulado.

TABLA 1. Características clínicas y frecuencia de presentación de los factores de riesgo tromboembólico (n = 302)

Edad (media)	70,2 $\pm$ 10,1 años
< 65 años	68 (22,5)
65-74 años	132 (43,7)
75-79 años	53 (17,5)
≥ 80 años	49 (16,2)
Varones	139 (46)
Hipertensión arterial	164 (54,3)
Diabetes	47 (15,5)
Tromboembolismo previo	44 (14,5)
Insuficiencia cardíaca	69 (22,8)
Dilatación de aurícula izquierda	170 (56,2)
Arritmia no permanente	96 (31,7)

Las cifras expresan el número de pacientes y el porcentaje entre paréntesis.

TABLA 2. Análisis univariante de los factores condicionantes de la anticoagulación

	Pacientes anticoagulados (%)	Pacientes no anticoagulados (%)	P
Varones	40	48	0,19
Hipertensión	59	53	0,33
Diabetes	21	13	0,14
Hospitalización	30	23	0,21
Insuficiencia cardíaca	33	19	0,009
Dilatación de AI	72	50	0,0001
TE previo	26	10	0,001
FA no permanente	15	39	0,001

AI: aurícula izquierda; TE: tromboembolismo; FA: fibrilación auricular.

TABLA 3. Factores que se asociaron de forma independiente al uso de la anticoagulación

	Odds ratio	IC del 95%	p
Insuficiencia cardíaca	1,97	1,07-3,62	0,02
Tromboembolismo previo	4,03	1,99-8,19	0,0001
Dilatación de AI	2,32	1,29-4,16	0,004
FA permanente	2,69	1,35-5,36	0,004

IC: intervalo de confianza; AI: aurícula izquierda; FA: fibrilación auricular.

En el análisis multivariante, el embolismo previo, la dilatación de aurícula izquierda, la insuficiencia cardíaca y la presentación permanente de la arritmia permanecían como factores que condicionaban la utilización del tratamiento cumarínico (tabla 3).

DISCUSIÓN

El 71% de los pacientes con FANR que consultaron durante los años 1995-1996 no seguía tratamiento anticoagulante a pesar de que sólo el 16% no presentaba factores de riesgo tromboembólico asociados a la fibri-

lación, constituyendo el grupo de pacientes con fibrilación auricular aislada¹³ o de bajo riesgo¹⁴ en los cuales la terapia cumarínica no estaría indicada. No hemos valorado, no obstante, las contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante que presentaba nuestro grupo de pacientes. El hecho de tratarse de un estudio retrospectivo permite conocer el grado real de la utilización de la terapia pero dificulta la valoración de las contraindicaciones para su uso. Dichas contraindicaciones no están constituidas, en un importante porcentaje de casos, por causas fácilmente objetivables, siendo frecuente encontrar como causas que contraindican la anticoagulación situaciones tan poco precisas como enfermedades coexistentes⁶, riesgo de caídas^{15,16}, uso habitual de antiinflamatorios no esteroides^{4,17}, mal cumplimiento de la terapia^{4,17}, etc. Todo ello motiva que determinar retrospectivamente el grupo de pacientes que no es anticoagulado por riesgo excesivo de sangrado encuentre, en nuestra opinión, dificultades insalvables. No obstante, los datos derivados de los resultados del estudio Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) III^{14,18} estiman en alrededor del 50% el grupo de pacientes subsidiarios de tratamiento anticoagulante de la totalidad de los pacientes en fibrilación auricular, mayores de 65 años y/o con algún factor de riesgo tromboembólico asociado. Dicha cifra es mencionada en otros trabajos^{15,19,20}, y en los estudios multicéntricos de Stafford y Singer^{8,9} el porcentaje del 40% de pacientes anticoagulados es considerado como subóptimo. Una valoración prospectiva realizada en nuestra institución puso de manifiesto que sólo un 13% de los pacientes presentaban contraindicación absoluta para ser anticoagulados y el 58% eran subsidiarios de anticoagulación. Es evidente, por tanto, que el porcentaje del 29% de pacientes anticoagulados debe ser estimado insuficiente, si bien no muy diferente a las cifras que pueden encontrarse en una revisión exhaustiva de los datos publicados²¹.

Dentro de los factores que han condicionado la utilización de la terapia, la edad de 80 años se ha constituido en una barrera que ha marcado de forma concluyente la posibilidad de ser tratado. El hecho que sólo tres pacientes con edad igual o superior a 80 años hayan sido anticoagulados constituye un hecho que merece una especial atención. Es evidente que la enfermedad que estamos analizando aumenta de forma considerable con la edad²²⁻²⁵ y, dentro de nuestro grupo de pacientes, el 16% se encontraba dentro del rango de edad superior a 80 años. Por otro lado, mayor edad se ha asociado a mayor riesgo tromboembólico y, si bien en algunos ensayos como el SPAF II²⁶ (que utilizaba un alto nivel de anticoagulación) las complicaciones hemorrágicas fueron mayores en el grupo más anciano y en otros²⁷ los pacientes mayores de 80 años tuvieron mayor número de hemorragias, existen diversos estudios en los que la edad no ha demostrado ser un predictor de mayor riesgo de sangrado²⁸⁻³³, siendo la intensidad de la anticoagulación y las desviaciones del

tiempo de protrombina predictores más potentes de riesgo hemorrágico²⁷.

A pesar de estas consideraciones, en otros estudios con diseños similares^{11,34} la mayor edad ha sido un factor que ha condicionado una menor posibilidad de estar anticoagulado.

El hecho de que haber presentado un fenómeno tromboembólico previo sea un factor determinante en la utilización del tratamiento es un hallazgo frecuente^{11,15,16,35} que no merece mayor atención al ser perfectamente comprensible.

La dilatación de la aurícula izquierda como factor condicionante de un mayor uso de la terapia es un hecho derivado de la constatación de la dilatación de cavidades izquierdas como factores predictores de riesgo tromboembólico^{36,37}, si bien su valor como factor independiente en ausencia de parámetros clínicos no está claramente definido³⁸.

La presentación no permanente de la arritmia ha demostrado un efecto contrario, es decir, ha condicionado un menor uso del tratamiento. Dicha actitud, igualmente descrita en otros estudios³⁹, no está basada en un menor riesgo de este grupo de pacientes, dado que los datos disponibles ponen de manifiesto un riesgo similar no dependiente de la presentación no permanente de la fibrilación^{40,41}.

La presencia de hipertensión arterial, considerada como uno de los parámetros predictores de riesgo tromboembólico más importantes^{14,18,40}, no tuvo dicha consideración en nuestro grupo de pacientes.

Nuestro estudio ha sido realizado en un solo centro, no pudiendo, por tanto, ser considerado representativo de la realidad de nuestro medio. No existe, no obstante, posibilidad de realizar valoraciones comparativas, dado que las escasas aportaciones disponibles¹¹ están referidas a años anteriores, en los cuales el beneficio de la terapia no estaba suficientemente documentado. Creemos, sin embargo, que el alto porcentaje de pacientes antiagregados y la propia realización del estudio pueden traducir una sensibilización con el problema que haga suponer que el nivel general de utilización real sea aún inferior.

CONCLUSIONES

El tratamiento anticoagulante en la prevención de fenómenos tromboembólicos en los pacientes con fibrilación auricular no reumática está infrautilizado a pesar de que en más del 80% de los pacientes presentan parámetros clínicos y/o ecocardiográficos predictores de riesgo.

Tromboembolismo previo, insuficiencia cardíaca y dilatación de la aurícula izquierda se han constituido en predictores de una mayor posibilidad de estar anticoagulado.

La edad mayor de 80 años y la presentación paroxística de la arritmia han demostrado ser factores cuya presencia ha condicionado una menor utilización de la terapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Lozano I, Ugarte J, Márquez J, Gallego JC, Sanmartín M, Bautista A et al. Técnica de Maze para el tratamiento de la fibrilación auricular: experiencia inicial. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 901-907.
2. Peinado R, Merino JL, Gómez Guindal JA, Sobrino JA. Fibrilación auricular focal: ablación con catéter mediante radiofrecuencia. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 494-497.
3. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175-179.
4. The SPAF Investigators. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study Group Investigators: final results. *Circulation* 1991; 84: 527-539.
5. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Toberts RS, Cairns JA, Joyner C, for the CAFA study coninvestigators. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-355.
6. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornik CC et al, for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-1412.
7. 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.
8. Stafford RS, Singer DE. National patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2537-2541.
9. Stafford RS, Singer DE. Recent national patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 97: 1231-1233.
10. Stettin GD. Treatment of nonvalvular atrial fibrillation. *West J Med* 1995; 162: 331-339.
11. Llop R, Ferrer A, Agustí A, Vidal X, Arnau JM, Laporte JR. From clinical trials to clinical practice: oral anticoagulation among patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *Euro J Clin Pharmacol* 1997; 53: 1-5.
12. Vázquez E, Trujillo M, Lozano C, Avellaneda C, Guzmán M, Martínez-Galiano E et al. Complicaciones hemorrágicas del tratamiento anticoagulante. Análisis de factores predictores de riesgo. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50 (Supl 5): 37.
13. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR, Ilstrup DM et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317: 669-674.
14. The Spaf III writing committee for the stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III study. *JAMA* 1998; 279: 1273-1277.
15. Brass LM, Krumhols HM, Scinto JM, Radford M. Warfarin use among patients with atrial fibrillation. *Stroke* 1997; 28: 2382-2389.
16. Munschauer FE, Priore RL, Hens M, Castilone A. Thromboembolism prophylaxis in chronic atrial fibrillation. Practice patterns in community and tertiary-care hospitals. *Stroke* 1997; 28: 72-76.
17. European Atrial Fibrillation Trial study group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-1262.
18. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: stroke prevention in atrial fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-638.
19. Albers GW, Yim JM, Belew KM, Nittar N, Hattemer CR, Phillips BG et al. Status of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation in university hospitals. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2311-2316.
20. Antani MR, Beyth RJ, Covinsky KE, Anderson PA, Miller DG, Cebul RD et al. Failure to prescribe warfarin to patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 1996; 11: 713-720.
21. Vázquez E. Tratamiento anticoagulante: nuevos aspectos de una antigua terapia. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 89-94.
22. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
23. Lake RR, Cullen KJ, deKlerk NH, McCall MG, Rosman DL. Atrial fibrillation in an elderly population. *Aust N Z J Med* 1989; 19: 321-326.
24. Philips SJ, Whisnant J, O'Fallon WM, Frye RL. Prevalence of cardiovascular disease and diabetes in residents of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 344-359.
25. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju RM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects: the Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol* 1994; 74: 238-241.
26. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II study. *Lancet* 1994; 343: 687-691.
27. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonell MB, Henikoff JG, White RH, for The National Consortium of Anticoagulation. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996; 124: 970-979.
28. McInnes GT, Helenglass G. The performance of clinics for outpatients control of anticoagulation. *J R Coll Physicians* 1987; 21: 42-45.
29. Petty GW, Lennihan L, Mohr JP, Hauser WA, Weitz J, Owen J et al. Complications of long-term anticoagulation. *Ann Neurol* 1988; 23: 570-574.
30. Gurwitz JH, Goldberg RJ, Holden A, Knapic N, Ansell J. Age-related risk of long-term oral anticoagulation therapy. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1733-1736.
31. Lundstrom T, Ryden L. Haemorrhagic and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation on anticoagulant prophylaxis. *J Intern Med* 1989; 225: 137-142.
32. Fihn SD, McDonell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993; 118: 511-520.
33. Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM, Gersh BJ, Silverstein MD. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 725-733.
34. Lip G, Golding DJ, Nazir M, Beevers DG, Child DL. A survey of atrial fibrillation in general practice: The West Birmingham atrial fibrillation project. *Br J Gen Pract* 1997; 47: 285-289.
35. Gurwitz JH, Monette J, Rochon PA, Eckler MA, Avorn J. Atrial fibrillation and stroke prevention with warfarin in the long-term care setting. *Arch Intern Med* 1997; 157: 978-984.
36. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992; 116: 6-12.
37. Benjamin EJ, D'Agostino R, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size risk of stroke and death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995; 92: 835-841.
38. Atrial fibrillation investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1316-1320.
39. Brodsky MA, Chun JG, Podrid PJ, Douban S, Allen BJ, Cygan R. Regional attitudes of generalists, specialists and subspecialists about management of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2553-2562.
40. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-1457.
41. Aboaf AP, Wolf PS. Paroxysmal atrial fibrillation. A common but neglected entity. *Arch Intern Med* 1996; 156: 362-367.