

Cambios en el perfil clínico de los pacientes anticoagulados durante la década de los noventa

Eduardo Vázquez Ruiz de Castroviejo, María José Martín Barranco, Antonio Martín Rubio, Antonio Fajardo Pineda, Cristóbal Lozano Cabezas, Manuel Guzmán Herrera, Ada Tarabini Castellani, Carlos Pagola Vilardebó, Eufasio Martínez Galiano^a y Antonio Alcalá Muñoz^a

Unidad de Cardiología y ^aServicio de Hematología. Hospital Ciudad de Jaén. Jaén.

Introducción. Durante los últimos años ha quedado bien establecida la eficacia del tratamiento anticoagulante oral en la prevención de complicaciones tromboembólicas en enfermedades cardíacas. Esto ha condicionado un incremento en el número de pacientes sometidos a dicha terapia y un cambio en su perfil clínico.

Objetivo. Determinar el número y los cambios en las características clínicas de los pacientes anticoagulados durante la década de los noventa.

Pacientes y método. Revisamos, de forma retrospectiva, los informes clínicos de alta de 5.771 pacientes hospitalizados entre enero de 1991 y diciembre de 1999. Analizamos el número de pacientes dados de alta con anticoagulantes y los cambios en su perfil clínico durante la década.

Resultados. Un total de 761 (13,1%) pacientes fueron dados de alta con anticoagulantes. En el 7,4% de los enfermos el tratamiento se indicó durante los años 1991-1993 y en el 15,1% durante los años 1998-1999. La edad media fue de 60,4 años durante los años 1991-1993 y de 67,1 años durante 1998-1999 ($p < 0,001$). Al inicio de la década el 90% de los pacientes eran portadores de prótesis, padecían enfermedad reumática o habían tenido un episodio tromboembólico previo. Al final de la misma, sólo el 49% podía ser incluido en estos grupos.

Conclusiones. a) El uso de los anticoagulantes orales entre nuestros pacientes hospitalizados se ha duplicado durante los últimos 10 años; b) el perfil clínico ha cambiado y en la actualidad está constituido por pacientes más ancianos y con diferente morbilidad; c) la enfermedad reumática y las prótesis valvulares han dejado de ser las indicaciones predominantes, y d) el uso de la terapia como prevención secundaria se ha reducido significativamente.

Palabras clave: Anticoagulantes. Población. Fibrilación auricular.

Changes in the Clinical Profile of Patients Treated with Oral Anticoagulants During the Decade of the Ninety

Introduction. During the last few years the efficacy of oral anticoagulant treatment in the prevention of thromboembolic complications among patients with cardiac diseases has been well established. This has determined an increase in the number of patients undergoing this therapy and a change in the clinical profile of these patients.

Objective. To determine the number and the changes in the clinical characteristics of patients treated with oral anticoagulants during the last decade.

Patients and method. The charts of 5,771 hospitalized patients between January 1, 1991 and December 31, 1999, were retrospectively reviewed. We analyzed the number of patients discharged with anticoagulant treatment, the clinical profile and the evolution during the decade.

Results. 761 (13.1%) patients were discharged with anticoagulants. The therapy was prescribed to 7.4% of the patients from 1991-1993 and to 15.1% of the patients from 1998-1999. The mean age of the patients was 60.4 from 1991-1993 and 67.1 from 1998-1999 ($p < 0.001$). At the beginning of the decade, 90% of the patients had prosthetic valves, suffered from rheumatic heart disease or had had thromboembolic phenomena previously. At the end of the decade, only 49% could be included in these groups.

Conclusions. a) The use of oral anticoagulants among our hospitalized patients has been duplicated during the past ten years; b) the clinical profile has changed, patients are now older and with different morbidity; c) the rheumatic heart disease and the prosthetic valves are no longer the predominant indications, and d) the use of therapy as secondary prevention has decreased significantly.

Key words: Anticoagulants. Population. Atrial fibrillation.

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 23 de enero de 2001. Aceptado para su publicación el 25 de julio de 2001.

INTRODUCCIÓN

La utilización de derivados cumarínicos como tratamiento anticoagulante oral es un hecho establecido hace más de medio siglo¹⁻⁴. Su indiscutible eficacia en la prevención de tromboembolismos (TE) ha converti-

ABREVIATURAS

CVR: cardiopatía valvular reumática.
DM: diabetes mellitus.
FA: fibrilación auricular.
FANR: fibrilación auricular no reumática.
HTA: hipertensión arterial.
ICC: insuficiencia cardíaca.
TE: tromboembolismo.

do a estos agentes en terapia inexcusablemente asociada a determinadas enfermedades cardiológicas. Nos encontramos, no obstante, ante un tipo de tratamiento que conlleva un riesgo hemorrágico evidente, presenta múltiples interacciones farmacológicas y exige un coste y complejo control que convierte a los pacientes anticoagulados en un grupo especial para todos los profesionales sanitarios encargados de su control y condiciona un alto grado de servidumbre para el propio paciente y, en ocasiones, para su entorno familiar.

A pesar de esto, no sólo no se han desarrollado alternativas para la anticoagulación prolongada, sino que durante los últimos años se han ampliado las indicaciones, lo que, unido a la simplificación en el control de la terapia, mejoría del transporte y comunicaciones y mayor capacidad de la población para la correcta aplicación del tratamiento, ha propiciado un incremento significativo en el número de pacientes anticoagulados^{5,6}, pasando a formar parte de esta población un grupo de pacientes cuyas circunstancias de edad, comorbilidad o situación sociocultural eran consideradas contraindicaciones para la anticoagulación hace pocos años.

La mencionada complejidad y coste de este tratamiento hace que el incremento experimentado durante los últimos años exija adaptar recursos y modificar las estructuras implicadas en su control pero, además, el cambio en las características clínicas de la población anticoagulada hace que a la hora de determinar el riesgo hemorrágico haya que tener en cuenta que se trata de un grupo de población con ostensibles diferencias en cortos períodos de tiempo y debemos, por tanto, extrapolar con cautela los resultados de los estudios disponibles, aun cuando estos hayan sido recientemente publicados.

El objetivo de nuestro estudio es analizar el número de pacientes anticoagulados en nuestro centro durante la década de los años noventa y determinar los cambios en el perfil clínico de dicha población.

PACIENTES Y MÉTODO

Revisamos los informes clínicos de alta y, ocasionalmente, la historia completa de 5.771 ingresos en nuestra planta de cardiología durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 1999. Determinamos el número de pacientes que fueron dados de alta con tratamiento anticoagulante con

derivados cumarínicos, con independencia de que el tratamiento hubiera sido prescrito con anterioridad a su ingreso o durante el mismo. Analizamos el perfil clínico de los pacientes anticoagulados, considerando las siguientes variables: edad, sexo, presencia de fibrilación auricular (FA), TE previo, prótesis valvular, cardiopatía valvular reumática (CVR), diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA) e insuficiencia cardíaca (ICC). Se consideró que el paciente se encontraba en FA tanto si la arritmia estaba presente de forma permanente como si se presentaba en forma de episodios repetidos y prolongados, que permitían incluir al paciente dentro del grupo de FA crónica, recurrente, persistente y que hubieran tenido una influencia determinante en la instauración del tratamiento anticoagulante. Fueron considerados como TE previos los accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos cerebrales cerebrositorios y embolismos periféricos. Para el diagnóstico de DM o HTA se exigió que el paciente estuviera bajo tratamiento farmacológico expresamente dirigido a controlar estas enfermedades. El diagnóstico de ICC estuvo basado en que dicho diagnóstico se mencionara en el informe de alta de algún ingreso hospitalario.

Valoramos la evolución de este perfil clínico mediante la comparación de los primeros 3 años (1991-1993) con intervalos bianuales del resto del período de tiempo estudiado. El número absoluto de informes de alta analizados por períodos fue el siguiente: 1.093 durante los años 1991-1993; 1.591 durante 1994-1995; 1.053 durante 1996-1997 y 2.034 durante 1998-1999. El haber considerado ingresos y no pacientes conlleva que los pacientes que han reingresado hayan sido contabilizados tantas veces como reingresos hayan tenido.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se han expresado mediante la media \pm 1 desviación estándar. Las variables cualitativas se han expresado en porcentajes y se han calculado sus intervalos de confianza. Se utilizó el test de la t de Student para comparar variables cuantitativas no apareadas y el test de la χ^2 para variables cualitativas. Para las pruebas de contraste de hipótesis un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Un total de 761 de los 5.771 ingresos analizados (13,1%) fueron dados de alta con tratamiento anticoagulante con derivados cumarínicos, correspondiendo dichos ingresos a 563 pacientes y 198 reingresos de estos pacientes. Las características clínicas de la totalidad de los enfermos anticoagulados se exponen en la tabla 1. Al 7,4% de los pacientes hospitalizados en los años 1991-1993 les fue indicado dicho tratamiento, porcentaje que ascendió al 15,1% de los pacientes hospitalizados durante los años 1998-1999. En la figura 1

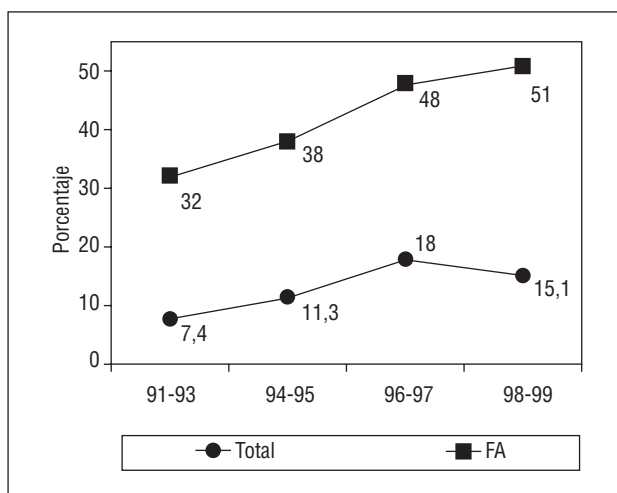


Fig. 1. Evolución del porcentaje de pacientes anticoagulados durante los años noventa. Se representa el porcentaje de pacientes anticoagulados sobre la totalidad de los pacientes hospitalizados y sobre los que se encontraban en fibrilación auricular. FA: fibrilación auricular.

se observa la evolución del porcentaje de pacientes anticoagulados a lo largo de la década, así como la evolución de dicho porcentaje entre los pacientes que se encontraban en FA.

La edad media de la población anticoagulada era de $60,4 \pm 9,2$ años en el período 1991-1993 y de $67,1 \pm 10,5$ años en el período 1998-1999 ($p < 0,001$). El porcentaje de pacientes con edad mayor de 75 años que eran sometidos a la terapia era del 1% al inicio de la década y del 19% al final de la misma ($p < 0,001$). Los pacientes con edad inferior a 60 años han descendido, por el contrario, del 41 al 20% ($p < 0,001$). En la tabla 2 se expone la evolución de la edad de los pacientes anticoagulados a lo largo del período de estudio.

Como se observa en la tabla 3, entre el resto de los factores analizados, la presencia de DM e ICC, así como la distribución entre sexos, no se ha hallado diferencias significativas entre el inicio y el final de los años noventa. La FA y la HTA han estado presentes en mayor porcentaje de pacientes al final del período estudiado. Sin embargo, el diagnóstico de cardiopatía valvular reumática, el ser portador de prótesis o haber sufrido un episodio embólico previo han sido circunstancias cuya incidencia ha descendido de forma significativa entre los años 1991-1993 y 1998-1999 y han condicionado el cambio en el perfil clínico de la población anticoagulada.

Al analizar el hecho de ser portador de prótesis o estar diagnosticado de CVR observamos cómo alguna de estas posibilidades estaba presente en casi el 80% de los pacientes anticoagulados en los años 1991-1993 y sólo en el 44% en los años 1998-1999. Si en el análisis incluimos haber sufrido un episodio embólico previo podemos incluir a la casi totalidad de los pacientes que estaban anticoagulados al principio de los años noventa y sólo a la mitad de los anticoagulados al final de los mismos (tabla 4).

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes anticoagulados durante la totalidad del período estudiado (n = 761)

| | |
|-------------------|--------------------------|
| Edad (media) | 64,3 ± 10,5 años (22-88) |
| > 75 años | 80 (10,5) |
| Varones | 321 (42,1) |
| FA | 699 (91,8) |
| FA permanente | 598 (78,5) |
| TE previo | 50 (6,5) |
| Prótesis valvular | 167 (21,9) |
| CVR | 416 (54,6) |
| DM | 123 (16,1) |
| HTA | 227 (29,8) |
| ICC | 466 (61,2) |

Entre paréntesis figuran los porcentajes. FA: fibrilación auricular; TE: tromboembolismo; CVR: cardiopatía valvular reumática; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; ICC: insuficiencia cardíaca.

TABLA 2. Evolución de la edad de los pacientes anticoagulados a lo largo del período estudiado

| | 1991-1993 | 1994-1995 | 1996-1997 | 1998-1999 |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Edad media (años) | 60 | 60 | 66 | 67 |
| > 75 años (%) | 1 | 2 | 8 | 19 |
| < 60 años (%) | 40 | 41 | 24 | 20 |

TABLA 3. Cambios en el perfil clínico de los pacientes anticoagulados al principio y final de la década de los noventa

| | 1991-1993 | 1998-1999 | p |
|-----------|----------------|----------------|---------|
| Varones | 36 (34,9-37,1) | 43 (42,9-43,1) | NS |
| DM | 17 (16,6-17,4) | 18 (17,9-18,1) | NS |
| ICC | 53 (52,4-53,6) | 63 (62,9-63,1) | NS |
| HTA | 20 (19,6-20,4) | 34 (33,9-34,1) | < 0,01 |
| FA | 94 (93,8-94,2) | 99 (98,9-99,1) | < 0,05 |
| Prótesis | 42 (41,4-42,6) | 15 (14,9-15,1) | < 0,001 |
| CVR | 74 (73,5-74,5) | 42 (41,9-42,1) | < 0,001 |
| TE previo | 21 (20,5-22,5) | 8 (7,9-8,1) | < 0,01 |

Los valores se expresan como porcentaje con el intervalo de confianza del 95% entre paréntesis. DM: diabetes mellitus; IC: intervalo de confianza; ICC: insuficiencia cardíaca; HTA: hipertensión arterial; FA: fibrilación auricular; CVR: cardiopatía valvular reumática; TE: tromboembolismo.

TABLA 4. Diferencias en el cuadro clínico condicionante de la anticoagulación a lo largo de la década

| | 1991-1993 (%) | 1994-1995 (%) | 1996-1997 (%) | 1998-1999 (%) |
|--|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Pacientes portadores de PR o diagnosticados de CVR | 79 | 67 | 51 | 44 |
| Pacientes portadores de PR, diagnosticados de CVR o que habían sufrido un EP | 90 | 67 | 55 | 49 |

PR: prótesis; CVR: cardiopatía valvular reumática; EP: embolismo previo.

DISCUSIÓN

En esta serie, la utilización del tratamiento anticoagulante en los pacientes hospitalizados se ha duplicado durante la década de los años noventa, pasando de un 7,4% al principio de ella a un 15,1% al final de la misma. El perfil clínico del paciente sometido a este tipo de terapia ha experimentado un cambio significativo, evolucionando hacia un paciente más anciano y con diferente morbilidad. Actualmente el grupo de pacientes que siguen tratamiento anticoagulante tiene una edad media de 67 años, y los mayores de 75 años constituyen la quinta parte de la totalidad de la población anticoagulada. Sin embargo, recibir tratamiento anticoagulante y ser mayor de 75 años constituía una situación excepcional hace menos de 10 años. Si bien el mayor riesgo hemorrágico de la población anciana continúa siendo un motivo de controversia⁷⁻⁹, el incremento de la edad de los pacientes anticoagulados se encuentra condicionado por la mayor utilización de esta terapia en el importante grupo de pacientes con fibrilación auricular no reumática (FANR), enfermedad que se presenta, de forma muy predominante, en la población anciana¹⁰⁻¹³ y en la que el beneficio de la anticoagulación en la prevención de complicaciones tromboembólicas ha quedado bien establecido durante los últimos años¹⁴⁻¹⁹. La mitad de los pacientes en FA que ingresaron en nuestro centro durante los años 1998-1999 fueron dados de alta con tratamiento anticoagulante, si bien dentro de este grupo hay que incluir a los pacientes con enfermedad valvular reumática.

El cambio en el perfil clínico de los pacientes anticoagulados ha estado condicionado no sólo por el aumento de la edad, sino por el hecho de que la presencia de prótesis valvulares o el diagnóstico de enfermedad valvular reumática han dejado de constituir las enfermedades predominantes. Al principio de los años noventa, cuatro de cada 5 pacientes anticoagulados presentaban alguna de estas 2 situaciones clínicas. Al final del período estudiado, menos de la mitad de los pacientes podía ser incluida dentro de este grupo. La utilización del tratamiento como prevención secundaria ha experimentado un significativo descenso, pasando del 21% al principio de la década al 8% al final de la misma. La evidente utilidad de esta terapia en la prevención de tromboembolismos en el importante número de pacientes con FANR, ampliamente documentada durante los últimos años¹⁴⁻¹⁹, ha condicionado una sensibilización con el problema de la prevención primaria de ictus cerebrales en médicos de distintas especialidades^{5,6,20-24}, así como una mayor utilización del tratamiento anticoagulante en este importante y creciente grupo de población, aunque, probablemente, de forma todavía inferior a la considerada como óptima²⁵⁻²⁸. Cuando hemos analizado de forma combinada la presencia del diagnóstico de cardiopatía

valvular, embolismo previo o prótesis valvular, observamos cómo en dicha situación podemos incluir a la casi totalidad de la población en tratamiento anticoagulante al principio del período estudiado y sólo a la mitad de la población del final del mismo.

Los resultados del presente estudio tienen, en nuestra opinión, varias repercusiones. En primer lugar la complejidad y el coste de este tratamiento exige adecuar recursos y planificar estrategias. Dentro de estas estrategias hay que incluir una mayor difusión, entre todos los estamentos sanitarios encargados de su control, de los cuidados específicos que requiere la población anticoagulada, tanto en lo que se refiere al importante capítulo de las interacciones farmacológicas como a la actitud ante extracciones dentarias, cirugía menor, etc. Es evidente que se requiere una mayor coordinación entre asistencia especializada (hematólogos y cardiólogos, fundamentalmente) con asistencia primaria^{29,30}. El uso de sangre capilar, que está demostrando una apreciable fiabilidad, puede evitar molestias a los pacientes y permitir el control por centros de atención primaria sin necesidad de desplazamientos, e incluso llegar al autocontrol en grupos seleccionados³¹⁻³³. Todo esto contribuiría no sólo a controlar de forma más eficaz a los pacientes actualmente anticoagulados, sino también a indicar el tratamiento de forma más ajustada a las evidencias actuales, evitando contraindicar la terapia argumentando un excesivo riesgo hemorrágico basado en situaciones no estrictamente clínicas y derivadas de las dificultades en el control del tratamiento.

Pero, al margen de este tipo de repercusiones, existe otro aspecto que creemos necesario comentar ante los resultados de nuestro estudio. La terapia anticoagulante es, sin duda, el tratamiento farmacológico que requiere, antes de ser instaurado, una valoración riesgo-beneficio más exhaustiva. El riesgo se encuentra condicionado por la posibilidad de presentar complicaciones hemorrágicas. A la hora de determinar dichas complicaciones y realizar extrapolaciones de la información disponible encontramos que la información está referida a una población diferente a la que nos encontramos actualmente^{34,35}. En un estudio realizado en nuestro centro a mediados de los años noventa y recientemente publicado³⁶ establecimos el riesgo hemorrágico que presenta la población sometida a terapia anticoagulante en nuestro propio medio. Sin embargo, al comparar la población incluida en dicho estudio con la población actualmente anticoagulada encontramos sensibles diferencias en cuanto a edad y comorbilidad que condicionan que la utilización de dicha información en el establecimiento del riesgo hemorrágico en los pacientes actuales esté sujeta a limitaciones, a pesar del escaso período de tiempo transcurrido.

Mencionaremos, por último, que consideramos que la situación descrita dista de estar estabilizada y que va a continuar modificándose durante los próximos

años. El envejecimiento de la población, la optimización deseable del uso de la anticoagulación en los pacientes con FANR, la mayor facilidad en el manejo del tratamiento e, incluso, la posibilidad de incorporación de colectivos en los que se ha documentado un alto riesgo tromboembólico³⁷ y en los que hasta ahora se ha considerado contraindicada la anticoagulación³⁸ condicionará, por algún tiempo, un ritmo creciente del número de pacientes anticoagulados. Si a esto añadimos que el empleo de fármacos alternativos a los derivados cumarínicos se encuentra en fases preliminares y no es previsible que se produzcan cambios sustanciales a muy corto plazo, cabe esperar que, al menos durante unos años, tengamos que enfrentarnos a una situación cuyo impacto sociosanitario no debería ser infravalorado.

Limitaciones del estudio

La información ha sido obtenida, fundamentalmente, de la propia base de datos de la unidad de cardiología. Esto ha condicionado que el número de pacientes analizados haya sido significativamente menor en los primeros años del análisis por la menor disponibilidad de la información. Creemos, no obstante, que el elevado número de pacientes analizados en el período del que se ha dispuesto de menor información (1.093) hace que se minimicen los efectos de esta limitación.

El estudio se ha realizado según los ingresos y no según los pacientes. Este método, similar al utilizado en estudios que analizan cuestiones similares^{5,6}, permite determinar las necesidades reales para el control de la terapia, pero constituye una limitación para estimar el porcentaje de la población anticoagulada. El hecho de que este último aspecto haya sido previamente estudiado por nosotros²⁰ contribuyó a asumir esta limitación. Por último, todos los pacientes fueron ingresados en la unidad de cardiología, siendo el motivo por el que se les indicó tratamiento anticoagulante una cardiopatía tromboembólica. No hemos analizado, por tanto, los pacientes anticoagulados por otros motivos o ingresados en servicios distintos.

CONCLUSIONES

La utilización del tratamiento anticoagulante con derivados cumarínicos para la prevención de tromboembolismos se ha duplicado a lo largo de la década de los años noventa en los pacientes hospitalizados en nuestra unidad de cardiología.

El perfil clínico de la población anticoagulada ha experimentado un cambio significativo durante dicho período de tiempo, y actualmente está constituido por una población más anciana y con diferente morbilidad.

La cardiopatía reumática, las prótesis valvulares y la prevención secundaria han dejado de constituir las indicaciones predominantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Campbell HA, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease, IV: the isolation and crystallization of the hemorrhagic agent. *J Biol Chem* 1941; 138: 21-33.
2. Stahmann MA, Heubner CF, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease, V: identification and synthesis of the hemorrhagic agent. *J Biol Chem* 1941; 138: 513-527.
3. Butt HR, Allen EV, Bollman JL. A preparation from spoiled sweet clover which prolongs coagulation and prothrombin time of the blood: preliminary reports of experimental and clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1941; 16: 388-395.
4. Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation* 1959; 19: 97-107.
5. Stafford RS, Singer DE. National patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2537-2541.
6. Stafford RS, Singer DE. Recent national patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 97: 1231-1233.
7. 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.
8. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH et al, 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.
9. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V et al. Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 470-478.
10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
11. Lake RR, Cullen KJ, de Klerk NH, McCall MG, Rosman DL. Atrial fibrillation in an elderly population. *Aust N Z J Med* 1989; 19: 321-326.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. The SPAF Investigators. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study Group Investigators: final results. *Circulation* 1991; 84: 527-539.
16. 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.
17. 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.
18. 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: 1505-1511.
19. 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.
20. Vázquez E, Martín Rubio A, Pousibet H, Lozano C, Guzmán M, Tarabini A et al. Utilización del tratamiento anticoagulante en los

- pacientes con fibrilación auricular no reumática. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 200-204.
21. Sánchez JF, García L, Chiquero M, Lozano G, Pérez S, Alonso T et al. Tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular no reumática. ¿Cumplimos las recomendaciones de los ensayos clínicos? *An Med Interna* 1999; 16: 569-573.
 22. Falco Ferrer V, Len Abad O, Iglesias Saez D, Pérez Vega C, Reina D, Rosello J et al. Análisis de los factores asociados con la indicación de tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular crónica. Estudio prospectivo de 170 pacientes ingresados en un servicio de medicina interna. *Rev Clin Esp* 2000; 200: 203-207.
 23. Peditier R, Pérez R, Guillén F. Fibrilación auricular y anticoagulación. Experiencia del servicio de Geriátría del HU de Getafe. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1997; 32: 319-323.
 24. Brotons C, Moral I, Anton JJ, Cobos M, Cucurull E, Gállego C et al. Tratamiento preventivo de la fibrilación auricular no reumática: de la eficacia de los ensayos clínicos a la efectividad en la práctica clínica. *Aten Primaria* 1997; 20: 367-371.
 25. Vázquez E. Tratamiento anticoagulante: nuevos aspectos de una antigua terapia. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 89-94.
 26. Flaker GC, McGowan DJ, Boechler M, Fortune G, Gage B. Underutilization of antithrombotic therapy in elderly rural patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 1999; 137: 307-312.
 27. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000; 160: 41-46.
 28. Connolly SJ. Anticoagulation for patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke. Warfarin reduces the risk for two thirds, but doctors still aren't prescribing it enough. *BMJ* 2000; 320: 1219-1220.
 29. Alonso Roca R, Barroso Muñoz C, Álvarez Solanes I, Alcaraz Bethancourt A, Puche López N, Gordillo Lopez FJ. Situación actual del control de la anticoagulación oral en atención primaria. *Aten Primaria* 1999; 24: 127-133.
 30. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Murria ET, Holder RL, Allan TF, Rose PE. Oral anticoagulation management in primary care with the use of computerized decision support and near-patient testing: a randomized, controlled trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2343-2348.
 31. Taborsky U, Muller-Berghaus G. State-of-the-art patient self-management for control of oral anticoagulation. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 43-47.
 32. Watzke HH, Forberg E, Svolba G, Jimenez-Boj E, Krinninger B. A prospective controlled trial comparing weekly self-testing and self-dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2000; 83: 661-665.
 33. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, de Mol BJ, Prins MH, Hutten BA et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomized crossover comparison. *Lancet* 2000; 356: 97-102.
 34. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993; 95: 315-328.
 35. Reverter JC, Tàssies D, Maragall S, Monteagudo J, Escolar G, Ordinas A. Accidentes hemorrágicos durante el tratamiento ambulatorio prolongado con acenocumarol. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 127-130.
 36. Vázquez E, Trujillo M, Lozano C, Avellaneda C, Guzmán M, Martínez E et al. Complicaciones hemorrágicas del tratamiento anticoagulante. Análisis de factores predictores de riesgo. *Sangre* 1999; 44: 216-221.
 37. Vázquez E, Sánchez-Perales C, Borrego F, García Cortés MJ, Lozano C, Guzmán M et al. Influence of atrial fibrillation on the morbido-mortality of patients on hemodialysis. *Am Heart J* 2000; 140: 886-890.
 38. Heras M, Fernández-Ortiz A, Gómez-Guindal JA, Iriarte JA, Lidón RM, Pérez-Gómez F et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 801-820.