

ARRITMIAS

Utilización de anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular al alta hospitalaria en el año 2000

Pedro Blanch, Roman Freixa, Montserrat Ibernón, Javier Delso, Elena Salas, José L. Sobrepera, Jaume Padró, Laura Dos y Pedro Codinach

Servicio de Cardiología. Hospital Dos de Maig. Consorci Sanitari Integral. Barcelona. España.

Introducción y objetivos. Existe un amplio consenso sobre la utilización de dicumarínicos en pacientes con fibrilación auricular para prevenir eventos tromboembólicos, aunque su uso real es inadecuado. Nuestro objetivo es determinar y analizar su utilización en pacientes con fibrilación auricular al alta hospitalaria.

Pacientes y método. Entre enero y julio de 2000 se estudió retrospectivamente a 501 pacientes consecutivos con el diagnóstico de fibrilación auricular. Se evaluó si recibieron o no anticoagulación oral.

Resultados. Se identificó a 482 pacientes que tenían asociado al menos un factor de riesgo tromboembólico, los cuales constituyeron el grupo de pacientes a estudio. La edad media fue de 79,3 años y el 33,3% eran varones. El 46,5% de la muestra fue dada de alta con dicumarínicos y el 36,3% con antiagregantes. El 22,7% de la población presentaba contraindicación para recibir dicumarínicos. El 61,7% de los pacientes sin contraindicación para anticoagulación recibieron tratamiento con acenocumarol. En el análisis multivariado, los factores predictores de mayor probabilidad de recibir tratamiento anticoagulante fueron: valvulopatía mitral reumática, accidente cerebrovascular, embolia periférica, aurícula izquierda dilatada. La edad superior a 75 años se relacionaba con una menor probabilidad de recibir tratamiento con dicumarínicos.

Conclusiones. El tratamiento anticoagulante oral se administró en una insuficiente proporción de pacientes con fibrilación auricular, sin contraindicaciones para recibir dicha terapia, que fueron dados de alta de un hospital de segundo nivel. La presencia de valvulopatía mitral reumática, accidente cerebrovascular, embolia periférica y aurícula izquierda dilatada es condición para un mayor uso de anticoagulación. La edad mayor de 75 años se relaciona con un menor uso.

Palabras clave: Anticoagulantes. Pacientes. Fibrilación auricular.

Use of Oral Anticoagulants in Patients Discharged With Atrial Fibrillation in 2000

Introduction and objectives. Although there is consensus about the use of oral anticoagulants to prevent thrombi and embolisms in most patients with atrial fibrillation, this treatment is underused in actual practice. Our objective was to determine and analyze the use of acenocoumarol in patients diagnosed as having atrial fibrillation at discharge.

Patients and method. Between January and July 2000, we retrospectively studied 501 consecutive patients with a diagnosis of atrial fibrillation. We recorded whether they were discharged with or without oral anticoagulation treatment.

Results. We identified 482 patients with at least one associated thromboembolic risk factor, who comprised the study population. Mean age was 79.3 years, and 33.3% of the patients were men. Forty-six percent were discharged with acenocoumarol, and 36.3% with platelet antiaggregants. Twenty-three percent had a known contraindication for acenocoumarol. Nearly 62% of the patients without contraindications for anticoagulation received treatment with acenocoumarol. Multivariate analysis showed that rheumatic mitral valve disease, previous stroke or thromboembolism and dilated left atrium were associated with a higher probability of receiving anticoagulant treatment. Age over 75 years was associated with a lower likelihood of receiving acenocoumarol.

Conclusions. Oral anticoagulation was given in an inadequate proportion of patients who were discharged from a secondary-level hospital with atrial fibrillation and no contraindications. Rheumatic mitral valve disease, previous stroke or thromboembolism, and dilated left atrium were associated with a higher probability of anticoagulant treatment. Age over 75 years was related with less frequent use of this therapy.

Key words: Anticoagulants. Patients. Atrial fibrillation.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. P. Blanch Gracia.
Servicio de Cardiología. Hospital Dos de Maig. Consorci Sanitari Integral.
Dos de Maig, 301. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: pere.blanch@consorcicreuroja.es

Recibido el 28 de enero de 2003.

Aceptado para su publicación el 11 de agosto de 2003.

INTRODUCCIÓN

Actualmente existen claras recomendaciones para la administración de tratamiento anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular que tienen factores de riesgo tromboembólico¹; las principales indicaciones

ABREVIATURAS

INR: *international normalized ratio*.

OR: *odds ratio*.

son la prevención de la tromboembolia sistémica en el contexto de dicha arritmia, con o sin valvulopatía reumática, y los pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas. Sin embargo, en la práctica habitual esta terapia se encuentra infrautilizada a pesar de que el porcentaje de población anticoagulada se haya incrementado en los últimos años².

Las causas de utilización subóptima de la anticoagulación oral radican tanto en factores dependientes del médico como del paciente. El médico teme principalmente la aparición de accidentes hemorrágicos, lo que es especialmente cierto cuando se duda del cumplimiento exacto de las dosis prescritas y del correcto control analítico por parte del paciente. También representa un problema el paciente polimedicado, dado que existen múltiples interferencias farmacológicas que pueden alterar los parámetros de anticoagulación. De hecho, el principal reto que tiene el médico cuando instaura la medicación es conseguir que el paciente comprenda perfectamente el beneficio y los riesgos que conlleva esta terapia, así como la importancia de realizar el tratamiento siguiendo la pauta estricta en cuanto a dosis y control analítico de ésta. Si todo ello se consigue, en realidad, los distintos estudios evidencian que el riesgo de hemorragias es asumible^{3,4} y la relación riesgo-beneficio se inclina claramente a favor del segundo.

Los factores dependientes del paciente que se relacionan con una utilización subóptima de la terapia anticoagulante incluyen preferencias individuales, varios inconvenientes culturales e intelectuales, así como la incomodidad manifiesta que representan las frecuentes visitas al centro hospitalario o ambulatorio⁵. En este sentido, creemos que cuando se consiga una reducción del tiempo de espera del paciente para conocer la pauta de tratamiento y, sobre todo, cuando se convierta en habitual la determinación del valor del *international normalized ratio* (INR) en el domicilio con la técnica digital, gran parte de los factores dependientes del paciente se habrán solucionado.

Existen pocos estudios en nuestro país sobre el grado de aplicación de los anticoagulantes orales en los pacientes afectados de fibrilación auricular con factores de riesgo tromboembólicos⁶⁻¹⁰ y ninguno realizado con posterioridad al año 2000.

Los objetivos de nuestro estudio son:

1. Determinar la tasa de prescripción de dicumarínicos en pacientes con el diagnóstico de fibrilación auricular al alta hospitalaria en un centro de segundo nivel.
2. Analizar los factores que influyen en su utilización.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

El estudio se caracteriza por tener un diseño transversal, con una recogida retrospectiva de los datos durante el período comprendido entre enero y julio de 2000. Se consultaron todas las altas hospitalarias durante dicho período y se identificaron aquellas en las que constase la fibrilación o el flúter auricular como diagnósticos codificados en el informe de alta hospitalaria (diagnóstico principal o secundario). El servicio responsable del alta podía ser cualquiera de los servicios hospitalarios. Se identificó a 501 pacientes consecutivos con el diagnóstico de fibrilación o flúter auricular. En esta población inicial de 501 pacientes se identificó a 482 individuos en los que se asociaba al menos un factor de riesgo tromboembólico, por lo que constituyeron la población de estudio. Estos 482 pacientes identificados tenían indicación para recibir tratamiento anticoagulante oral si no existían contraindicaciones.

Según las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología¹, se consideraron factores de riesgo tromboembólico en presencia de fibrilación auricular las siguientes situaciones: edad superior a 75 años, insuficiencia cardíaca, depresión de la función ventricular (fracción de eyección < 30%), hipertensión arterial no controlada médicamente, diabetes mellitus, trombo intracavitario, embolia previa (accidente cerebrovascular o embolia periférica), cardiopatía isquémica, tirotoxicosis, dilatación de la aurícula izquierda, valvulopatía reumática y prótesis valvulares mecánicas.

Se consideró contraindicación absoluta para administrar tratamiento anticoagulante oral los siguientes antecedentes: hemorragia mayor en los 6 meses anteriores, hemorragia intracraneal, traumatismo importante reciente, hemorragia digestiva, esperanza de vida limitada, cirugía realizada o planeada en un mes, discrasia sanguínea, disfunción hepática severa, deterioro de las funciones superiores, falta de cumplimiento, hipertensión arterial severa incontrolada, caídas repetidas, enolismo crónico severo, embarazo o lactancia, alergia al acenocumarol, cese previo del tratamiento por hemorragia y rechazo del paciente. Se consideró un deterioro de las funciones superiores y, por tanto, contraindicación para la anticoagulación oral las siguientes situaciones: diagnóstico de demencia o enfermedad psiquiátrica severa, o que en el alta hospitalaria se reflejara la incapacidad mental del paciente para seguir este tipo de medicación.

Se realizó una revisión de la historia clínica y se incluyó en el análisis de los resultados las siguientes variables: edad, sexo, tratamiento anticoagulante, tratamiento antiagregante, presencia de alguno

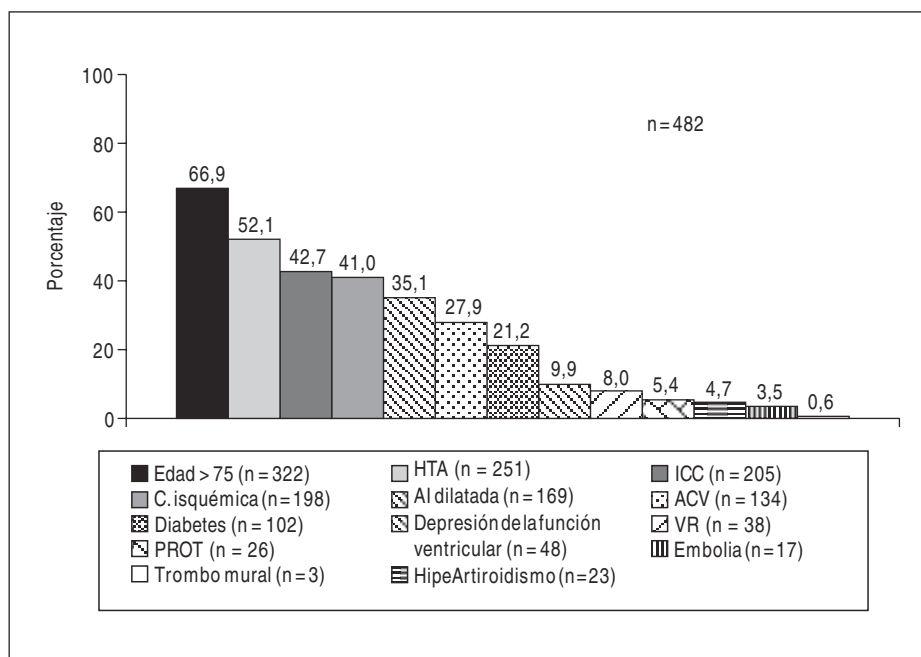


Fig. 1. Factores de riesgo tromboembólico.
 AI: aurícula izquierda; ACV: accidente cerebrovascular; c. isquémica: cardiopatía isquémica; HTA: hipertensión arterial; ICC: insuficiencia cardíaca; PROT: prótesis cardíaca mecánica; VR: valvulopatía reumática.

de los factores de riesgo tromboembólico anteriormente descritos, existencia de contraindicación para la anticoagulación y tipo de fibrilación o flúter auricular (crónica, paroxística, precordioversión). El término precordioversión hace referencia a la fibrilación auricular de descubrimiento reciente en la que se indica tratamiento anticoagulante previo a la realización de una cardioversión eléctrica. No se valoró la variable «servicio responsable del alta hospitalaria», ya que la gran mayoría de los pacientes con fibrilación auricular fue visitada por el servicio de cardiología de nuestro centro en algún momento de su evolución (ya sea en consultas externas o durante su estancia hospitalaria), y fue este servicio el responsable de la decisión y el control posterior del tratamiento anticoagulante oral.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico con el programa SPSSwin. Las variables cuantitativas se expresaron como media ± desviación estándar, y las variables cualitativas como proporciones (porcentajes). La comparación entre dos medias se realizó con el test de la t de Student, y la comparación entre proporciones mediante el test de la χ^2 . Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Se llevó a cabo el análisis univariado con las variables consideradas, y el análisis multivariado se realizó mediante regresión logística. El método de inclusión de variables en la regresión logística fue la inclusión por pasos, *forward* condicional.

RESULTADOS

La edad media de la población de estudio fue de 79,3 años, con un rango de 44 a 99 años. El 67% de los pacientes eran mujeres.

De los 501 individuos reclutados inicialmente con el diagnóstico de fibrilación auricular al alta hospitalaria, se constató que al menos existía un factor de riesgo tromboembólico asociado en 482 pacientes (el 96,2% de la población inicial). Según las recomendaciones actuales¹, este grupo de pacientes se beneficiaría de recibir tratamiento anticoagulante oral para evitar posibles complicaciones tromboembólicas y debería recibir dicha terapia si no existiera contraindicación para la misma. Estos 482 pacientes formaron la población de estudio.

Los factores de riesgo tromboembólico de dicha población fueron los siguientes: 322 (66,9%) tenían una edad > 75 años, 251 (52,1%) presentaban hipertensión arterial, 205 (42,7%) insuficiencia cardíaca, 198 (41%) cardiopatía isquémica, 169 (35,1%) aurícula izquierda dilatada, 134 (27,9%) accidente cerebrovascular, 102 (21,2%) diabetes mellitus, 48 (9,9%) depresión de la función ventricular, 38 (8%) valvulopatía reumática, 26 (5,4%) prótesis valvular mecánica, 23 (4,7%) hipertiroidismo, 17 (3,5%) embolia arterial periférica y 3 (0,6%) trombo mural (fig. 1). Como se puede apreciar, algunos pacientes tenían varios factores de riesgo tromboembólico asociados.

Se encontró contraindicación para el tratamiento anticoagulante oral en 109 pacientes (22,7%). Las contraindicaciones más frecuentes fueron: en 47 pacientes (9,8%) se observó un deterioro de las funciones superiores que contraindicaba la terapia, en 23 (4,8%) no se

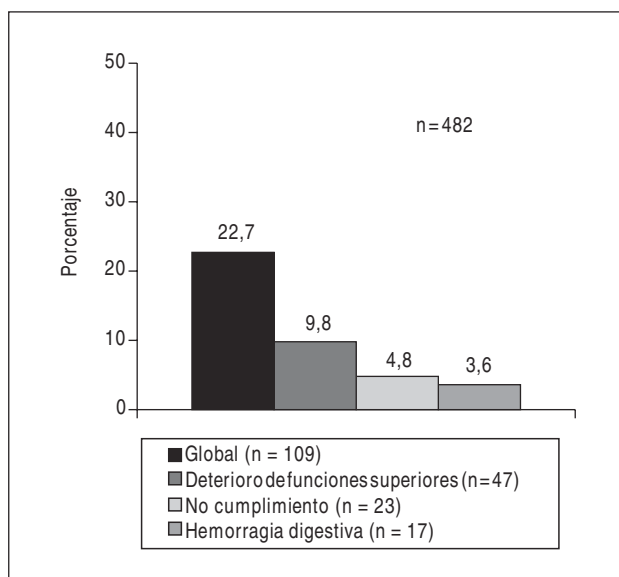


Fig. 2. Contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante oral.

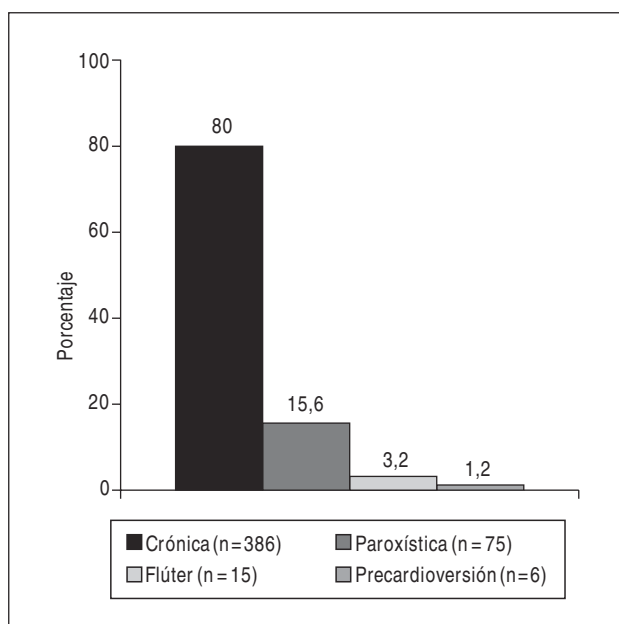


Fig. 3. Tipo de fibrilación auricular.

podía asegurar que pudieran seguir un correcto cumplimiento del tratamiento y 17 (3,6%) tenían antecedente de hemorragia digestiva (fig. 2). Otras contraindicaciones fueron (todas ellas con una tasa inferior al 1%): esperanza de vida limitada, discrasia sanguínea, disfunción hepática severa, hipertensión severa incontrolada, caídas repetidas y traumatismo reciente.

Tenían una fibrilación auricular crónica 386 pacientes (80%), 75 (15,6%) presentaban fibrilación auricular paroxística, 15 (3,2%) flúter auricular y 6 pacientes (1,2 %) fueron dados de alta con fibrilación auricular pendiente de cardioversión ambulatoria (fig. 3).

Analizando los 482 pacientes que constituyen el grupo de estudio, 224 (46,5%) fueron dados de alta con anticoagulantes orales (Sintrom®) y 175 (36,3%) con antiagregantes. Si excluimos del estudio a los pacientes que tenían contraindicación para la anticoagulación oral (109 pacientes; 22,7% de la población), dicha terapia fue administrada al 61,7% de los pacientes. Todos los pacientes portadores de prótesis valvular mecánica (5,4% de la población) fueron dados de alta con acenocumarol para mantener un intervalo de INR entre 2,5 y 3,5.

El análisis univariado de las variables consideradas se expresa en la tabla 1. El análisis multivariado identificó como factores predictores de una mayor probabilidad de estar anticoagulados la valvulopatía mitral reumática (*odds ratio* [OR] = 16,6 [5,06-54,8]; p = 0,0001), el accidente cerebrovascular (OR = 1,48 [1,02-2,19]; p = 0,04); la embolia periférica (OR = 5,6 [1,6-19,9]; p = 0,002), y la aurícula izquierda dilatada (OR = 2,19 [1,5-3,1]; p = 0,0001). La edad > 75 años se identificó como factor predictor de menor probabilidad de anticoagulación (OR = 0,32 [0,24-0,43]; p = 0,0001) (tabla 2). De los pacientes mayores de 75 años que no tenían contraindicación (249 pacientes), únicamente 120 (48%) recibieron tratamiento con Sintrom® al alta hospitalaria, y se constató una diferencia estadísticamente significativa (p = 0,0001) respecto al grupo con una edad < 75 años y sin contraindicación (124 pacientes), de los cuales el 78% recibió dicha terapia (97 pacientes) (fig. 4).

DISCUSIÓN

Los diversos estudios publicados en los últimos años evidencian que el tratamiento apropiado con anticoagulantes orales previene eventos cardioembólicos en pacientes con fibrilación auricular¹¹⁻¹⁸. A pesar de esto, en varios estudios, el porcentaje de pacientes así

TABLA 1. Anticoagulación oral

	Sí		No		p
	n	%	n	%	
Edad > 75 años	120	37	202	63	< 0,0001
Aurícula izquierda dilatada	100	59	69	41	< 0,0001
Accidente cerebrovascular	72	54	62	46	0,05
Depresión función sistólica	29	60	19	40	0,048
Diabetes mellitus	43	42	59	58	0,3
Embolia periférica	14	82	3	18	0,005
Hipertensión arterial	100	40	151	60	0,001
Insuficiencia cardíaca	86	42	119	58	0,06
Cardiopatía isquémica	90	45	108	55	0,2
Valvulopatía mitral	35	92	3	8	< 0,0001
Trombo intracavitario	3	100	0	0	0,1
Prótesis mecánicas	26	100	0	0	< 0,0001
Hipertiroidismo	9	39	14	61	0,5

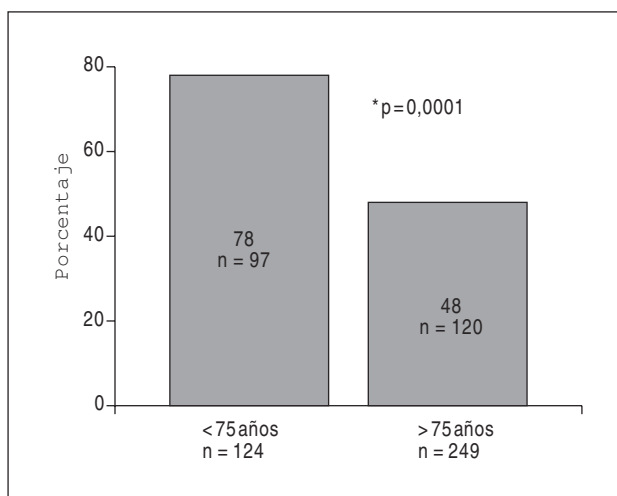


Fig. 4. Prescripción de anticoagulantes orales según la edad. Enfermos sin contraindicaciones.

tratados es sustancialmente bajo y variable^{2,5-10,19-32}. En nuestro estudio, el 61,7% de los pacientes con fibrilación auricular y al menos un factor de riesgo tromboembólico asociado, sin contraindicación para recibir dicha terapia, recibieron tratamiento con acenocumarol al alta hospitalaria. Este dato demuestra un ligero incremento en la cifra de pacientes que reciben el tratamiento, aunque pone de manifiesto que los anticoagulantes orales todavía son infrautilizados en este contexto (tabla 3). En un reciente metaanálisis⁵ de pacientes con fibrilación auricular sin contraindicaciones para recibir tratamiento con warfarina, se documentó que únicamente entre el 15 y el 44% recibió tratamiento anticoagulante. Esta revisión identificó como barreras a la prescripción de anticoagulantes las relacionadas con el paciente (rechazo del tratamiento, no cumplir correctamente la medicación), el médico (no valorar correctamente el riesgo embólico, prescripción realizada por el especialista o el médico general), y las del sistema sanitario (dificultades logísticas para la realización de la analítica o pauta de administración del anticoagulante).

La edad media de la población de nuestro estudio (79,3 años) es ligeramente superior a la de la mayoría de otros estudios y similar a la de otro trabajo realizado en nuestro país⁶. La edad avanzada es el factor más importante que condiciona una menor utilización del tratamiento anticoagulante oral, hallazgo que también se constata en otras publicaciones^{2,5-7,21,33}. Esta menor utilización de dicho tratamiento se relaciona con un peor cumplimiento terapéutico y con el mayor riesgo potencial de hemorragia, lo cual parece razonable dado que esta población presenta un mayor número de enfermedades concomitantes. En este sentido, el estudio SPAF II¹⁴, realizado en pacientes anticoagulados afectados de fibrilación auricular no reumática en función de la edad, observó que los pacientes de más de

TABLA 2. Factores predictores de anticoagulación

	OR	p
Valvulopatía mitral reumática	16,6 (5,06-54,8)	0,0001
Accidente cerebrovascular	1,48 (1,02-2,19)	0,04
Embolia periférica	5,6 (1,6-19,9)	0,002
Aurícula izquierda dilatada	2,19 (1,5-3,1)	0,0001
Edad > 75 años	0,32 (0,24-0,43)	0,0001

TABLA 3. Tasa de anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular

Autor, año y referencia bibliográfica	n	Porcentaje de anticoagulación
Weisbord SD et al, 2001 ³⁰	1.289	65
Gaughan GL et al, 2000 ²⁴	465	45
Vázquez E et al, 2000 ⁶	302	29
Falcó V et al, 2000 ¹⁰	17	39
Bungard T et al, 2000 ⁵	(91-3.575)	(15-44)
Cohen N et al, 2000 ²⁰	510	59
Pérez I et al, 1999 ²⁵	11.082	55
Callejas JL et al, 1999 ⁷	300	36
Stafford R et al, 1998 ²	877	40
Llop R et al, 1997 ⁸	375	14

75 años presentaban una tasa anual de hemorragias mayores significativamente superior a la de los pacientes de edad inferior a 75 años (el 4,2 frente al 1,7%, respectivamente). A pesar de ello, esta complicación hemorrágica dependiente de la edad avanzada todavía es controvertida de acuerdo con estudios más recientes³⁴. En nuestro trabajo, únicamente el 48% de los pacientes mayores de 75 años sin contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante fueron dados de alta con acenocumarol. Este porcentaje es inferior al deseado teniendo en cuenta que, por otro lado, es precisamente el grupo de pacientes con fibrilación auricular y edad superior a 75 años el que más se beneficia del tratamiento, al disminuir en una mayor proporción el riesgo de fenómenos embólicos³, a pesar de la mayor incidencia de fenómenos hemorrágicos. Sin duda, un mayor control familiar, un diseño sanitario que proporcione un mayor soporte social a estos pacientes de edad avanzada, así como unos recursos que favorezcan el control analítico domiciliario favorecerían la mayor utilización del fármaco en pacientes de edad avanzada.

Casi la totalidad de la población inicial (96,2%) presentaba variables clínicas y/o ecocardiográficas predictoras de riesgo tromboembólico. Dicha cifra es más elevada que la referida en algunos estudios previos, la cual se sitúa entre el 70-80%^{6,19}. Por tanto, la mayoría de los pacientes con fibrilación auricular dados de alta en nuestro centro cumplían criterios de anticoagulación oral.

Analizando la bibliografía podemos comprobar que varios estudios no han valorado las contraindicaciones

para recibir tratamiento anticoagulante^{6,8}. De este modo, en dichos trabajos, el porcentaje de prescripción de anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular está realmente infraestimado. En nuestro estudio, el 22,7% de los pacientes tenían contraindicación para recibir dicumarínicos. La presencia o ausencia de contraindicaciones es un factor decisivo a la hora de iniciar dicha terapia en la práctica clínica habitual. De modo similar a nuestro estudio, Cohen et al²⁰ excluyeron del análisis a los pacientes con alguna contraindicación. De los 1.027 pacientes de la población de estudio inicial, el 14,8% tenía un riesgo elevado de hemorragia y el 30,8% presentaba discapacidad física o mental.

En nuestro estudio, la presencia de valvulopatía mitral reumática, accidente cerebrovascular, embolia periférica y aurícula izquierda dilatada se ha relacionado con la mayor utilización de acenocumarol al alta hospitalaria. Estos hallazgos son similares a los de otras series publicadas^{6,8,35,36}, posiblemente debido a que el médico es consciente de que estos factores asociados se relacionan claramente con un mayor riesgo de presentar fenómenos tromboembólicos. La dilatación de la aurícula izquierda como factor de riesgo no está tan bien definida. Si bien en un estudio³⁷ era un valor predictivo independiente, en un metaanálisis³⁸, el diámetro de la aurícula izquierda fue un predictor menos poderoso para dichos eventos.

Limitaciones del estudio

Una de las principales limitaciones del presente estudio es su carácter retrospectivo que, si bien permite conocer el grado real de la utilización de la terapia con anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular que se dan de alta hospitalaria en nuestro centro, no permite valorar correctamente la incidencia de contraindicaciones y efectos adversos derivados del tratamiento.

La fuente de datos fue la revisión de historias clínicas en las que al alta estaba codificado el diagnóstico de fibrilación auricular. Una de las limitaciones del estudio podría consistir en una pérdida de casos de fibrilación auricular por el hecho de no estar codificado, con lo que se puede sesgar la estimación de la proporción de anticoagulación y la relación con los factores estudiados.

Otra limitación del estudio es que la gran mayoría de los enfermos fue visitada en un momento u otro por un cardiólogo lo cual, aunque es práctica frecuente en nuestro centro en los pacientes con fibrilación auricular, no lo es en la mayoría de los centros de nuestro país. Creemos que este hecho condiciona que la proporción de pacientes tratados con anticoagulantes sea ligeramente superior a la reflejada en estudios previamente publicados, ya que creemos que el cardiólogo está más concienciado del beneficio de dicha terapia que otros especialistas.

CONCLUSIONES

La utilización del tratamiento anticoagulante oral al alta hospitalaria en pacientes con fibrilación auricular en el año 2000 en un centro de segundo nivel es todavía insuficiente, a pesar de que la gran mayoría de los enfermos fue visitada en algún momento por un cardiólogo. Por tanto, los resultados de este estudio sólo son extensibles a pacientes con fibrilación auricular tratados por dichos especialistas. En cualquier caso, la proporción de enfermos tratados es ligeramente superior a la de estudios previos publicados en la bibliografía.

La presencia de valvulopatía mitral reumática, accidente cerebrovascular, embolia periférica y aurícula izquierda dilatada se relaciona con un mayor uso del tratamiento con anticoagulantes orales. La edad mayor de 75 años es un factor predictor de menor anticoagulación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heras M, Fernández A, Gómez JA, Iriarte JA, Lidón RM, Pérez F, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología sobre el uso de antiagregantes y anticoagulantes en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:801-20.
2. Stafford R, Singer D. Recent national patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Circulation* 1998;97:1231-3.
3. Atrial Fibrillation Investigators. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
4. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996;348:423-8.
5. Bungard T, Ghali W, Teo K, McAlister F, Tsuyuki R. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000;160:41-6.
6. Vázquez E, Martín A, Pousibet H, Lozano C, Guzmán M, Tarabini A. Utilización del tratamiento anticoagulante oral en los pacientes con fibrilación auricular no reumática. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:200-4.
7. Callejas JL, Ortego N, Díaz-Chamorro A, Troncoso E. Utilización de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular crónica no valvular. *Med Clin (Barc)* 1999;113:676-7.
8. 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. *Ur J Clin Pharmacol* 1997;53:1-5.
9. Aloy-Duch A, Cuenca-Luque R, Rollan-Serrano E, Casanova-Sandoval JM. Utilización de fármacos antitrombóticos en pacientes con fibrilación auricular crónica en un área sanitaria comarcal. *Med Clin (Barc)* 1999;112:454-6.
10. Falcó V, Len O, Iglesias D, Pérez Vega S, Reina D, Rosello J, et al. Análisis de factores asociados con la indicación de tratamiento anticoagulante en fibrilación auricular crónica. *Rev Clin Esp* 2000; 200:203-7.
11. 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;1:175-9.
12. 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.
 13. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Toberts RS, Cairns JA, Joyner C, for the CAFA study coinvestigators. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-55.
 14. The SPAF investigators. The 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;343:687-91.
 15. 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 non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327:1406-12.
 16. Mead GE, Wardlaw JM, Lewis SC, McDowall M, Dennis MS. The influence of randomized trials on the use of anticoagulants for atrial fibrillation. *Age Ageing* 1999;28:441-6.
 17. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
 18. Fuster V. Aproximación terapéutica a la epidemia de fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:27-32.
 19. Sudlow M, Thomson R, Thwaites B, Rodgers H, Kenny RA. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community. *Lancet* 1998;352:1167-71.
 20. Cohen N, Amoznino-Sarafian D, Alon I, Gorelik O, Koopfer M, Chachasvily S, et al. Warfarin for stroke prevention still underused in atrial fibrillation. *Stroke* 2000;31:1217-22.
 21. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Philips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999;131:927-34.
 22. Gage BF, Boechler M, Doggette AL, Fortune G, Flaker GC, Rich MW, et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 2000;31:822-7.
 23. Guo GB, Chang HW, Chen MC, Yang CH. Underutilization of anticoagulation therapy in chronic atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 2001;42:55-65.
 24. Gaughan GL, Dolan C, Wilk-Rivard E, Geary G, Libbey R, Gilman MA, et al. Improving management of atrial fibrillation and anticoagulation in a community hospital. *Jt Comm J Qual Improv* 2000;26:18-28.
 25. Pérez I, Melbourn A, Kalra L. Use of antithrombotic measures for stroke prevention in atrial fibrillation. *Heart* 1999;82:570-4.
 26. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart* 2001;86:284-8.
 27. Bradley BC, Perdue KS, Tisdell KA, Gilligan DM. Frequency of anticoagulation for atrial fibrillation and reasons for its non-use at a Veterans Affairs medical center. *Am J Cardiol* 2000;85:568-72.
 28. McCormick D, Gurwitz JH, Goldberg RJ, Becker R, Tate JP, Elwell A, et al. Prevalence and quality of warfarin use for patients with atrial fibrillation in the long-term care setting. *Arch Intern Med* 2001;161:2458-63.
 29. 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;11:713-20.
 30. Weisbord SD, Whittle J, Brooks RC. Is warfarin really underused in patients with atrial fibrillation? *J Gen Intern Med* 2001;11:743-9.
 31. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JM, Radford M. Warfarin use among patients with atrial fibrillation. *Stroke* 1997;12:2382-9.
 32. White RH, McBurnie MA, Manolio T, Furberg CD, Gardin JM, Kittner SJ, et al. Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: adherence with guidelines in an elderly cohort. *Am J Med* 1999;106:165-71.
 33. Whittle J, Wickenheiser L, Venditti LN. Is warfarin underused in the treatment of elderly persons with atrial fibrillation? *Arch Intern Med* 1997;157:441-5.
 34. Marine JE, Goldhaber SZ. Controversies surrounding long-term anticoagulation of very elderly patients in atrial fibrillation. *Chest* 1998;113:1115-8.
 35. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:5-10.
 36. 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;157:978-84.
 37. 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.
 38. 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; 279:1273-7.