

Un protocolo prospectivo permite incrementar la utilización de anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular crónica no valvular

Martín Ruiz Ortiz, Elías Romo Peñas, Manuel Franco Zapata, Dolores Mesa Rubio, Manuel Anguita Sánchez, Amador López Granados, José M. Arizón del Prado y Federico Vallés Belsué

Servicio de Cardiología. Hospital Reina Sofía. Córdoba. España.

Introducción y objetivos. Los estudios observacionales han constatado una infrutilización de la anticoagulación oral (ACO) en la fibrilación auricular no valvular (FANV). Nuestro objetivo ha sido valorar si un protocolo prospectivo es útil para aumentar la utilización de ACO en estos pacientes.

Pacientes y método. Desde el 1 de febrero de 2000 hasta el 31 de octubre de 2002 se han seleccionado todos los sujetos con FANV permanente, no candidatos a cardioversión, revisados en dos consultas de cardiología. Se estudió a cada paciente para identificar factores de riesgo cardioembólicos (FRCE) y contraindicaciones para ACO. Se ofreció ACO a todos los enfermos con ≥ 2 FRCE y sin contraindicación para ACO. Se dejó a juicio del cardiólogo responsable la ACO de los que tenían un solo FRCE.

Resultados. Cumplieron los criterios de inclusión 721 pacientes. Su edad media fue 73 ± 8 años, con un 44% de varones. La FANV se asoció más frecuentemente a hipertensión (57%), seguida de ausencia de cardiopatía (25%) y cardiopatía isquémica (9%). Los FRCE más frecuentes fueron: hipertensión (66%), edad ≥ 75 años (45%) y diabetes (24%). Un total de 663 pacientes presentaron ≥ 1 FRCE (92%). De éstos, 125 (19%) tuvieron al menos una contraindicación para ACO. De los 538 restantes fueron anticoagulados 485 pacientes (el 90%; un 67% del total). Fueron anticoagulados el 95% de los pacientes con ≥ 2 FRCE y sin contraindicaciones para ACO.

Conclusiones. La utilización de un protocolo prospectivo en la consulta de cardiología hace posible la aplicación de ACO en pacientes con FANV en un alto porcentaje de casos.

Palabras clave: Fibrilación auricular. Anticoagulantes. Prevención. Accidente cerebrovascular.

A Prospective Protocol Increases Oral Anticoagulant Prescription in Patients With Chronic, Nonvalvular Atrial Fibrillation

Introduction and objectives. Observational studies have shown that oral anticoagulants (OAC) prescription is suboptimal in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf). Our objective was to evaluate the usefulness of a prospective protocol for increasing OAC usage in these patients.

Patients and method. From 1 february 2000 until 31 october 2002 we enrolled all patients with chronic NVAf seen in two outpatient cardiology clinics, excluding candidates for cardioversion. Each patient was studied to identify cardioembolic risk factors (CERF) and contraindications for OAC. Anticoagulation was suggested to all patients with ≥ 2 CERF and without contraindications for OAC. The decision to prescribe OAC was made by the physician in charge when there was only one CERF.

Results. 721 patients fulfilled the inclusion criteria. Mean age was 73 ± 8 years; 44% were men. In most cases NVAf was related with hypertension (57%), followed by no structural heart disease (25%) or ischemic heart disease (9%). The most frequent CERFs were hypertension (66%), age ≥ 75 years (45%) and diabetes (24%). A total of 663 patients had ≥ 1 CERF (92%), and 125 (19%) of these presented at least one contraindication for OAC. Of the 538 remaining patients (90%), 485 (67% of the whole series) were treated with anticoagulation. Of the patients with ≥ 2 CERF and without contraindications for OAC, 95% were treated.

Conclusions. A prospective protocol for use in the outpatient cardiology clinic allows to prescribe OAC in a large percentage of patients with NVAf.

Key words: Atrial fibrillation. Anticoagulants. Prevention. Stroke.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. M. Ruiz Ortiz.
Huerta del Recuero 1, portal 7, 3.º, 2. 14011 Córdoba. España.
Correo electrónico: mruor@supercable.es

Recibido el 25 de noviembre de 2002.
Aceptado para su publicación el 25 de junio de 2003.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La fibrilación auricular no valvular (FANV) es una afección muy frecuente que comporta un elevado riesgo embólico, sobre todo cerebral, que según datos del

ABREVIATURAS

ACO: anticoagulación oral.
FANV: fibrilación auricular no valvular.
FRCE: factores de riesgo cardioembólicos.
GPC: guías de práctica clínica.
EAFT: European Atrial Fibrillation Trial.

estudio Framingham está aumentado 5,6 veces en relación con el de la población general¹. Esta arritmia está presente en un 15-20% de los ictus^{2,3}. Estudios realizados con tomografía axial computarizada en pacientes con FANV revelan, además, una frecuencia elevada de infartos cerebrales silentes, que oscila entre el 13 y el 35%^{4,5}. La prevención de complicaciones tromboembólicas es uno de los principales objetivos del tratamiento en esta patología.

Varios ensayos clínicos de finales del pasado siglo han estudiado el papel de la anticoagulación oral (ACO), la aspirina, y su combinación en la profilaxis primaria y secundaria⁶⁻¹⁶ de eventos tromboembólicos en la FANV, y han analizado los factores predictores de ictus¹⁷⁻²², así como los factores predisponentes a complicaciones hemorrágicas en sujetos tratados con ACO^{23,24}. De acuerdo con los resultados de estos estudios, las diversas sociedades científicas, entre ellas la Sociedad Española de Cardiología, han desarrollado guías de práctica clínica (GPC)²⁵⁻²⁸ en las que se facilitan indicaciones precisas para la estratificación del riesgo cardioembólico, así como las indicaciones de ACO, en esta población. Estas recomendaciones son en general unánimes y aconsejan administrar tratamiento anticoagulante a todos los sujetos con FANV y que, en ausencia de contraindicación absoluta para la ACO, tengan historia previa de accidente isquémico transitorio o ictus, o presenten factores de riesgo cardioembólicos (FRCE), ya sean clínicos (edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes mellitus, historia de cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca) o ecocardiográficos (dilatación auricular izquierda, disfunción ventricular).

A pesar de estas recomendaciones, los estudios observacionales constatan uniformemente una infrautilización de la ACO en los pacientes con FANV, tanto en estudios realizados en España²⁹⁻³⁵ como en otros países³⁶⁻⁴¹.

Con todo lo expuesto, nos planteamos realizar un estudio prospectivo con los objetivos de, por un lado, caracterizar a la población con FANV que atendemos, describiendo los FRCE y las contraindicaciones para la ACO, y, por otro, incrementar la utilización de la ACO en pacientes controlados ambulatoriamente de acuerdo con las recomendaciones de las sociedades científicas. Aunque existe algún estudio publicado en la bibliografía cuyo objetivo es mejorar la prescripción

y tratamiento de la ACO en la FANV⁴², hasta donde conocemos no se ha publicado un estudio similar en nuestro país.

PACIENTES Y MÉTODO

Criterios de inclusión

Se ha incluido a todos los pacientes consecutivos con FANV permanente revisados desde el 1 de febrero de 2000 hasta el 31 de octubre de 2002 en dos consultas ambulatorias de cardiología situadas en centros periféricos de especialidades del Hospital Universitario Reina Sofía y cuya atención es responsabilidad de dos de los investigadores. En cada paciente se ha valorado la posibilidad de cardioversión y se han excluido todos aquellos en los que finalmente se ha conseguido la reversión a ritmo sinusal.

Protocolo de estudio

En todos los enfermos se ha realizado un estudio completo, con historia clínica, exploración física, análisis de sangre (incluyendo hematimetría, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, enzimas hepáticas, hormonas tiroideas y estudio de coagulación), electrocardiograma y radiografía de tórax. Además, se ha efectuado un ecocardiograma a todos los pacientes en los que se sospechaba una cardiopatía estructural y siempre que la decisión de anticoagular dependiera de su resultado (aquellos sin contraindicación para la ACO y sin FRCE clínicos).

Se han considerado como FRCE, de acuerdo con las GPC de la Sociedad Española de Cardiología²⁷⁻²⁸, los siguientes: edad ≥ 75 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, evento cardioembólico previo, historia de cardiopatía isquémica o de insuficiencia cardíaca, dilatación auricular izquierda (diámetro anteroposterior ≥ 50 mm) y disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección $\leq 0,45$). La edad es un factor de riesgo continuo, ya que a mayor edad, mayor riesgo¹⁷, y existen discrepancias en el punto de corte para considerarla FRCE en las recomendaciones de las sociedades científicas. Las GPC de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas²⁷ consideran que la edad > 65 años es un FRCE, y establecen como clase I la ACO para pacientes con ≥ 1 FRCE. Sin embargo, en las que abordan el uso de anticoagulantes y antiagregantes en cardiología²⁸ se considera indicación de clase IIa tanto el tratamiento anticoagulante como el antiagregante con aspirina para el grupo con una edad de 65-75 años. Por último, las GPC del American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology consideran de clase I las indicaciones de aspirina para los pacientes entre 60 y 75 años sin FRCE, y de ACO para pacientes > 75 años. Tras analizar estas recomendaciones, se decidió el lí-

mite de 75 años para considerar FRCE por consenso del grupo investigador.

Se han definido como contraindicaciones absolutas para la ACO las hemorragias graves previas recientes, la hipertensión arterial mal controlada, la enfermedad digestiva con alto riesgo de hemorragia, el probable incumplimiento terapéutico, la anemia grave no filiada, la alta probabilidad de traumatismos frecuentes y la negativa del enfermo. Se consideró enfermedades digestivas con alto riesgo de hemorragia la úlcera péptica, la hernia de hiato, las varices esofágicas, la diverticulosis colónica y la hernia de hiato, siempre que hubieran sangrado de forma importante en el último mes o el gastroenterólogo recomendara evitar la anticoagulación (se consultó siempre con el servicio de aparato digestivo antes de contraindicar la ACO por este motivo). Se consideró probable el incumplimiento terapéutico si en el paciente concurrían algunos de los siguientes factores: incumplimiento terapéutico persistente en el pasado, analfabetismo, déficit visuales o cognitivos serios con carencia de soporte familiar o social adecuado, etc. Se registraron prospectivamente todos los FRCE y las contraindicaciones absolutas para la anticoagulación.

Protocolo de profilaxis tromboembólica

A los pacientes sin FRCE o con ≥ 1 FRCE y contraindicación absoluta para la ACO se les ha indicado tratamiento con aspirina u otros antiagregantes. Al resto, sin contraindicación absoluta a la ACO y con ≥ 2 FRCE, se les ha propuesto la ACO. Se dedicó tiempo suficiente a explicar las ventajas del tratamiento con vistas a evitar las negativas por información incompleta o inadecuada. En los pacientes que, sin tener contraindicación absoluta, sólo han presentado un FRCE, se ha dejado la decisión a criterio del cardiólogo responsable. Aunque las GPC de la Sociedad Española de Cardiología^{27,28} recomiendan la ACO en este subgrupo de pacientes, otras recomendaciones de sociedades científicas, como las GPC del American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology²⁶, reconocen discrepancias en la necesidad de ACO en el grupo que clasifica como de «riesgo intermedio», que son los pacientes con sólo uno de los FRCE siguientes: edad 65-75 años, diabetes, cardiopatía isquémica o historia de hipertensión. Los pacientes con un solo FRCE son los que presentan un menor riesgo embólico de todos los que tienen algún FRCE²⁶ y, por tanto, los que menos beneficio absoluto y relativo obtienen de la ACO. Por tanto, en ellos el juicio clínico desempeña un papel más importante a la hora de valorar el peso de posibles contraindicaciones menores y de las preferencias del paciente, que no llegarían a contraindicar la ACO en caso de tener un riesgo mayor. Finalmente, se ha registrado el tratamiento empleado en cada paciente.

Análisis estadístico

Todos los datos se informatizaron en una base de datos creada en el programa SPSS 8.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.). La introducción de los datos ha sido realizada por los médicos responsables de cada paciente. Los datos cuantitativos se presentan como la media ± 1 desviación estándar. Los parámetros cualitativos se expresan en porcentajes. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete informático SPSS 8.0.

RESULTADOS

Características demográficas y síntomas

Hasta el 31 de octubre de 2002 han sido incluidos 721 pacientes. Su edad media fue de 73 ± 8 años, con un 44% de varones. Por edades, el 49% tenía entre 70 y 79 años; el 26%, entre 60 y 69 años; el 20%, 80 o más años, y sólo el 5% era menor de 60 años. Un 75% de los pacientes estaban asintomáticos, el 21% presentaba disnea; el 2%, palpitaciones, y el 2%, angina de pecho.

Factores de riesgo cardioembólicos y contraindicaciones a la anticoagulación

La FANV se asoció más frecuentemente con hipertensión arterial y, en segundo lugar, con la ausencia de cardiopatía estructural (fig. 1). Los FRCE más frecuentes han sido la hipertensión arterial, seguida de la edad ≥ 75 años y la diabetes (tabla 1). La mayoría de la muestra estudiada tenía uno o dos FRCE, y sólo el

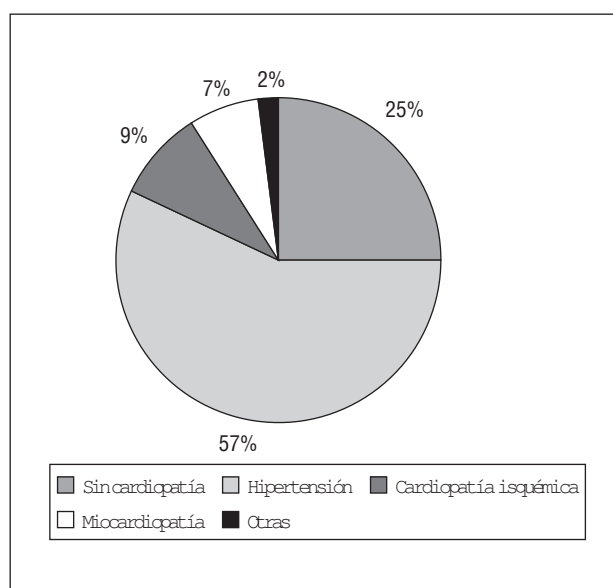


Fig. 1. Enfermedades asociadas a la fibrilación auricular no valvular en la población estudiada.

TABLA 1. Frecuencia de factores de riesgo cardioembólicos

Hipertensión arterial	66%
Edad ≥ 75 años	45%
Diabetes	24%
Dilatación auricular izquierda	20%
Evento cardioembólico previo	14%
Insuficiencia cardíaca	14%
Cardiopatía isquémica	9%
Disfunción sistólica ventricular izquierda	9%

TABLA 2. Número de factores de riesgo cardioembólicos

	Pacientes, n (%)
Ninguno	58 (8)
1	196 (27)
2	266 (37)
3	128 (18)
4 o más	73 (10)

TABLA 3. Contraindicaciones para anticoagulación en nuestra serie (pacientes con al menos un factor de riesgo cardioembólico)

	Pacientes, n (%)
Mal cumplimiento terapéutico esperado	67 (54)
Enfermedad digestiva	10 (8)
Negativa a anticoagulación	23 (18)
Hemorragia previa grave	8 (6)
Hipertensión arterial mal controlada	6 (5)
Anemia grave no filiada	5 (4)
Traumatismos frecuentes	6 (5)
Total	125

8% no tenía ninguno (tabla 2). Por tanto, 663 pacientes (92%) presentaron uno o más FRCE. De éstos, 125 (19%) tenían al menos una contraindicación para la ACO. Las contraindicaciones para la ACO están reflejadas en la tabla 3. La más frecuente ha sido el probable incumplimiento terapéutico. Un total de 467 enfermos (65% de la serie) presentaron ≥ 2 FRCE y, de ellos, 93 (20%) tenían al menos una contraindicación para la ACO.

Porcentaje de anticoagulación

De los 538 pacientes con ≥ 1 FRCE y sin contraindicación para la ACO han sido anticoagulados finalmente 485 (90%; el 67% del total de la serie). De los que no tenían contraindicación para ACO, han sido anticoagulados el 85% de los enfermos de ≥ 75 años de edad, el 94% de los hipertensos, el 95% de los diabéti-

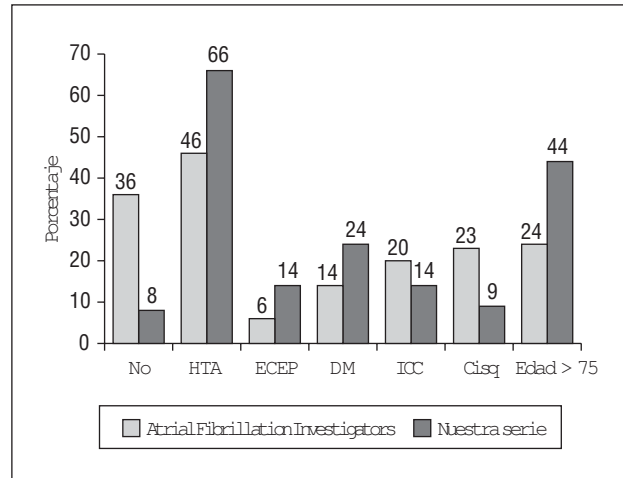


Fig. 2. Factores de riesgo cardioembólicos en nuestra serie y en el metaanálisis Atrial Fibrillation Investigators. Cisiq: cardiopatía isquémica; ECEP: evento cardioembólico previo; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

cos, el 97% de los pacientes con cardiopatía isquémica, el 90% de los que padecían insuficiencia cardíaca, el 98% de los que habían sufrido un episodio embólico previo, el 98% de los que tenían disfunción ventricular izquierda y el 98% de los que presentaban dilatación auricular izquierda. Según el número de factores de riesgo, han sido anticoagulados el 80% de los pacientes con un FRCE, el 92% de los que presentaban dos FRCE, el 96% de los que tenían tres y el 100% de los que presentaban ≥ 4 FRCE y no tenían contraindicación absoluta para ACO. Fueron anticoagulados 354 enfermos con ≥ 2 FRCE y sin contraindicaciones a ACO (el 95% de este grupo; el 76% de todos los que tenían ≥ 2 FRCE).

DISCUSIÓN

El estudio realizado muestra que la población con FANV de nuestra consulta de cardiología es diferente de la incluida en los ensayos clínicos. Comparada con el metaanálisis Atrial Fibrillation Investigators¹⁷ (fig. 2) observamos en la muestra estudiada una mayor frecuencia de hipertensión, edad avanzada, diabetes mellitus y evento cardioembólico previo, junto con un menor número de pacientes sin ningún FRCE, con insuficiencia cardíaca o con cardiopatía isquémica. Dicho metaanálisis recopila los datos de 5 ensayos clínicos de tratamiento anticoagulante en la FANV⁶⁻¹⁰. Se trata de pacientes muy seleccionados: uno de los ensayos¹⁰ sólo incluye a varones y, tras revisar a 7.982 pacientes, sólo 525 fueron incluidos en el estudio. En otro⁶, 2.546 pacientes fueron invitados a participar, pero sólo 1.007 fueron finalmente incluidos. Otro estudio⁸ rechazó a más de 17.000 pacientes para obtener una muestra final de 1.330 sujetos. En el análisis conjunto de los datos, el 70% de los pacientes eran varo-

nes. Una de las causas de las diferencias observadas podría ser, por tanto, el alto grado de selección de los pacientes de los ensayos clínicos. Sin embargo, la población estudiada es bastante similar a la del proyecto CARDIOTENS³⁰, un trabajo en que se incluyó a todos los pacientes atendidos en un día concreto de 1999 en las consultas externas de 1.159 médicos de toda España (el 21% cardiólogos y el 79% de atención primaria) y se investigó la frecuencia de fibrilación auricular en la muestra. De un total de 32.051 pacientes, se encontraron 1.540 con esta arritmia. En este trabajo se constata la mayor frecuencia de fibrilación auricular en las mujeres, la avanzada edad de esta población (más del 40% tenía entre 70 y 79 años) y la frecuencia elevada de hipertensión (60%) en estos pacientes. Probablemente, el método de inclusión (un estudio transversal con selección sistemática de la muestra) nos da una idea más aproximada de las características de los pacientes con esta afección atendidos en las consultas médicas en nuestro país.

Respecto a las contraindicaciones, el EAFT (European Atrial Fibrillation Trial)¹¹ es uno de los estudios que las analizan detalladamente. El EAFT es un estudio de prevención secundaria en el que todos los pacientes habían tenido un accidente isquémico transitorio o ictus en los 3 meses previos, y fibrilación auricular paroxística o crónica. El total de 1.007 pacientes fue dividido según fueran elegibles ($n = 669$) o inelegibles ($n = 338$; un 34%) para ACO. A los primeros se les asignó aleatoriamente tratamiento con ACO, aspirina o placebo, y a los segundos, aspirina o placebo. Sus criterios de falta de elegibilidad para ACO son similares a los de nuestra serie, aunque establece un límite de edad para indicar este tratamiento que fue dejado a la discreción del clínico responsable del paciente. Si lo comparamos con la población de estudio (fig. 3), llaman la atención algunos aspectos. En primer lugar, en nuestro trabajo, el porcentaje de contraindicación a la ACO es de un 19%, frente a un 34% en ese ensayo clínico. Una de las posibles razones es que en el EAFT, la contraindicación más frecuente fue la edad (55%), mientras que en nuestra serie no se ha contraindicado la anticoagulación exclusivamente por la edad a ningún paciente. Es probable que en el momento en que se desarrolló el estudio existiera una excesiva prudencia de los médicos responsables a la hora de aplicar la ACO en ancianos. En segundo lugar, es llamativo que la contraindicación más frecuente en la muestra estudiada sea el probable incumplimiento terapéutico (el 54% de todas las contraindicaciones). La principal razón puede ser que esta población presenta un alto porcentaje de ancianos que viven solos, con déficit visuales, cognitivos, etc., que les provocan dificultades serias para seguir adecuadamente el régimen anticoagulante, así como personas de un entorno sociocultural deprimido. En estos casos, antes de desechar el tratamiento anticoagulante se llevó a cabo una búsqueda de

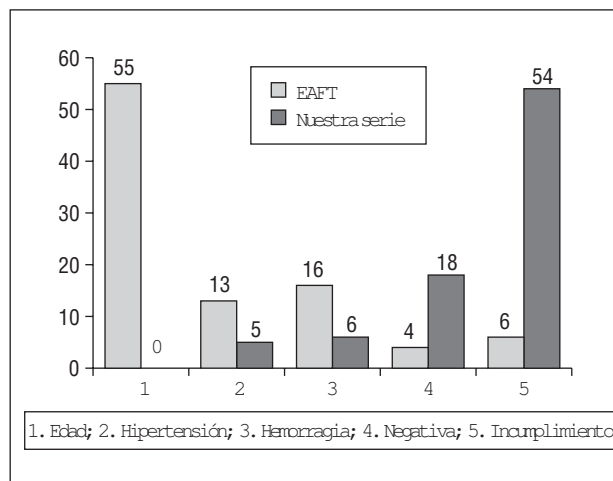


Fig. 3. Contraindicaciones a la anticoagulación en el estudio EAFT y en nuestra serie. EAFT: European Atrial Fibrillation Trial.

familiares o de soporte social o sanitario que pudiera ayudarles a seguir el tratamiento de forma adecuada, decidiendo finalmente que no parecía prudente instaurarlo. No debemos olvidar que el mal cumplimiento terapéutico es uno de los factores predictores de excesiva anticoagulación en pacientes ambulatorios con cardiopatía, y que el riesgo hemorrágico aumenta en esta situación⁴³.

En cuanto al empleo de ACO en la FANV, estudios previos realizados en España²⁹⁻³⁵ y en otros países³⁶⁻⁴¹ muestran una infrautilización de esta terapia, aunque se comienza a observar cambios en dicha tendencia en nuestro medio⁴⁴. Las razones pueden ser varias: relativa novedad de las recomendaciones científicas (lo publicado en la bibliografía tarda en llegar a la práctica clínica diaria), reticencia a implantar una terapia a la que se atribuye un elevado riesgo de complicaciones y que impone ciertas limitaciones a los pacientes, etc. Otros trabajos publicados en esta revista⁴⁵ muestran la utilidad de intervenciones en procesos de atención a la salud para la adecuación de lo que se hace en la práctica clínica con las recomendaciones. En el caso citado, Cabrera et al consiguen, mediante un programa de calidad, mejorar la prescripción de medidas farmacológicas adecuadas para la prevención secundaria en la cardiopatía isquémica. El trabajo que hemos realizado es, hasta donde conocemos, el primero planteado en nuestro país con el objetivo de aumentar la prescripción de ACO en la FANV en la práctica clínica habitual, y ha conseguido anticoagular hasta la actualidad al 67% de todos los pacientes incluidos y al 90% de los que tenían indicación según las GPC de la Sociedad Española de Cardiología. Los estudios observacionales publicados en revistas españolas en los últimos 5 años²⁹⁻³⁵ muestran porcentajes de anticoagulación que van del 12 al 39%. Además, desde que iniciamos este protocolo, en febrero de 2000, hemos observado un

aumento progresivo del empleo de ACO en la serie. En febrero de 2001, con 515 pacientes incluidos, recibía tratamiento anticoagulante el 58% del total (el 85% de aquellos con ≥ 1 FRCE y sin contraindicaciones)⁴⁶.

El estudio realizado presenta algunas limitaciones. En primer lugar, es imposible evitar cierta subjetividad a la hora de evaluar las contraindicaciones, sobre todo teniendo en cuenta que el mal cumplimiento terapéutico esperado, una circunstancia bien difícil de valorar, es la primera contraindicación en la población estudiada. En segundo lugar, el protocolo lo han aplicado sólo dos clínicos del servicio, autores de este artículo, lo cual impide analizar el grado de aceptación del mismo por una muestra no seleccionada de médicos. En tercer lugar, no se realizó un estudio basal de la frecuencia de anticoagulación en nuestro centro antes de instaurar el protocolo, con lo cual sólo podemos comparar los resultados con los publicados en la bibliografía. Por otro lado, un porcentaje reducido de pacientes, con indicación de anticoagulación y sin contraindicación absoluta, no han recibido tratamiento anticoagulante. Esto puede representar, en parte, lo que aún nos queda por mejorar para alcanzar una prescripción óptima de ACO en estos pacientes.

CONCLUSIONES E IMPLICACIONES CLÍNICAS

A pesar de las limitaciones, creemos que este trabajo apoya la hipótesis de que un protocolo prospectivo en la consulta ambulatoria de cardiología hace posible la utilización de ACO en un alto porcentaje de pacientes con FANV en la práctica clínica diaria, en un entorno de trabajo no «ideal» (un centro periférico de especialidades con una importante presión asistencial). Sería necesario un esfuerzo coordinado con todos los facultativos implicados en la asistencia de esta enfermedad para extender los resultados a la mayoría de los pacientes y mantenerlos en el tiempo.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer el trabajo paciente e imprescindible de las enfermeras Mercedes Ortiz Funes e Inmaculada Muñoz Álamo, sin las cuales este trabajo no hubiera sido posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WB, Abbot RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation; the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-22.
2. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in nonrheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987;1:526-9.
3. Sherman OG, Harr RG, Easton JD. The secondary prevention of

- stroke in patients with atrial fibrillation. *Arch Neurol* 1986;43:68-70.
4. Petersen P, Madsen EB, Pedersen F, Gyldensyted C, Boysen G. Silent cerebral infarction in atrial fibrillation. *Stroke* 1987;18:1098-100.
5. Kempster PA, Gerraty RP, Gates PC. Asymptomatic cerebral infarction in patients with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1988;19:955-7.
6. Petersen P, Boysen G, Godtfresen J, Andersen DE, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989;1:175-9.
7. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323:1505-11.
8. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study. *Circulation* 1991;84:527-39.
9. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-55.
10. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327:1451-3.
11. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62.
12. Atrial Fibrillation Investigators. The efficiency of aspirin in patients with atrial fibrillation: analysis of pooled data from three randomized trials. *Arch Intern Med* 1997;157:1237-40.
13. 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.
14. Albers GW. Atrial fibrillation and stroke. Three new studies, three remaining questions. *Arch Intern Med* 1994;154:1443-8.
15. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996;348:633-8.
16. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfresen J, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998;158:1513-21.
17. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficiency of antithrombotic therapy in atrial fibrillation, analysis of pooled later from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
18. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:452-9.
19. Mügge A, Kuhn H, Nikutta P. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with non-rheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:599-607.
20. Shively BK, Gelgand EA, Crawford MH. Regional left atrial stasis during atrial fibrillation and flutter. Determinants and relation to stroke. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1722-7.
21. Brand FN, Abbot RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-years follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985;254:3449-53.
22. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: I y II: clinical y echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:1-5.

23. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in patients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897-902.
24. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996; 124:970-9.
25. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn M, Feinberg W, Jacobsen A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. 4th ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 1995; 108:3528-95.
26. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Prystowsky EN, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1231-66.
27. Almendral J, Marín E, Medina O, Peinado R, Pérez L, Ruiz R, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:307-67.
28. Heras M, Fernández A, Gómez JA, Iriarte JA, Lidón RM. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:801-20.
29. Vázquez Ruiz de Castroviejo E, Martín Rubio A, Pousibet Sanfeliu H, Lozano Cabezas C, Guzmán Herrera M, Tarabini Castellani A, et al. Utilización del tratamiento anticoagulante en los pacientes con fibrilación auricular no reumática. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:200-4.
30. García Acuña JM, González Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, González Maqueda I, Listerri JL. La fibrilación auricular permanente en las enfermedades cardiovasculares en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:943-52.
31. Falco Ferrer V, Len Abad O, Iglesias Sáez D, Pérez Vega C, Reina D, Rosello J, et al. Análisis de los factores asociados a 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;200:203-7.
32. Brotons C, Moral I, Anton JJ, Cobos M, Cucurull E, Gallego 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;20:367-71.
33. Fuentes López T, Martín Aurióles E, Salgado Ordóñez F, Sánchez Silvestre A, Martos Crespo F, González Correa JA. Valoración del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular crónica no valvular. *Aten Primaria* 1998;22:172-5.
34. Callejas JL, Ortego N, Díaz-Chamorro A, Troncoso E. Utilización de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular crónica no valvular. *Med Clin (Barc)* 1999;113:679.
35. Aloy-Duch A, Cuenca-Luque R, Rollán-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.
36. Filippi A, Bettoncelli G, Zaninelli A. Detected atrial fibrillation in north Italy: rates, calculated stroke risk and proportion of patients receiving thrombo-prophylaxis. *Fam Pract* 2000;17:337-9.
37. Cohen N, Almozino-Sarafian D, Alon I, Gorelik O, Koopfer M, Chachashvily S, et al. Warfarin for stroke prevention still underused in atrial fibrillation: patterns of omission. *Stroke* 2000;31: 1217-22.
38. Leckey RG, Aguilar E, Phillips SJ. Atrial fibrillation and the use of warfarin in patients admitted to an acute stroke unit. *Can J Cardiol* 2000;16:481-5.
39. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips 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.
40. 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.
41. Deplanque D, Corea F, Arquizán C, Parnetti L, Mas JL, Gallai V, et al. Stroke and atrial fibrillation: is stroke prevention treatment appropriate beforehand? SAFE I Study Investigators. *Heart* 1999;82:563-9.
42. 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.
43. Freixa R, Blanch P, Ibernón M, Padró J, Delso J, Sobrepera JL, et al. Identificación de factores responsables de anticoagulación oral excesiva en pacientes ambulatorios con cardiopatía. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:65-72.
44. Vázquez Ruiz de Castroviejo E, Martín Barranco MJ, Martín Rubio A, Fajardo Pineda A, Lozano Cabezas C, Guzmán Herrera M, et al. Cambios en el perfil clínico de los pacientes anticoagulados durante la década de los noventa. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:55-60.
45. Cabrera Bueno F, Gómez Doblas JJ, Ruiz Ruiz M, Jiménez Navarro MF, Rodríguez Bailón I, Espinosa Caliani S, et al. Garantía y mejora de calidad en la atención al paciente con infarto agudo de miocardio. Implantación de un programa de calidad. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:43-8.
46. Romo Peñas E, Ruiz Ortiz M, López Granados A, Mesa Rubio MD, Franco Zapata M, Anguita Sánchez M, et al. ¿Puede un protocolo prospectivo optimizar la indicación de anticoagulación en los pacientes con fibrilación auricular crónica no valvular? [abstract]. *Rev Soc And Cardiol* 2001;36:97-8.