

Anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular crónica: ¿cuándo indicarla?

F.R. García-Lizana, A. Sarría-Santamera y J. Gol-Freixa

En los últimos años ha habido cambios significativos en la anticoagulación oral (AC) y su control. En los países industrializados, la población en tratamiento anticoagulante (TAO) alcanza tasas de más de 5.000/millón de habitantes. Sin embargo, debido a que se han modificado las indicaciones de este tratamiento y al aumento de la esperanza de vida de la población, se estima un incremento progresivo superior al 15% anual en el número de pacientes sujetos a TAO¹. Este aumento de la población subsidiaria de TAO, junto con el control tan estricto que implica debido a la idiosincrasia del propio tratamiento para evitar las graves complicaciones que pueden derivarse del control inapropiado de la AC, hace que nos situemos ante un problema de salud pública de gran trascendencia social y económica que obligará a tomar importantes decisiones en las políticas sanitarias.

La efectividad clínica del TAO se ha establecido en virtud de diferentes ensayos clínicos bien diseñados. Sin embargo, se estima que sólo un tercio de los pacientes con fibrilación auricular (FA) está recibiendo cumarínicos^{2,3}. Este hecho está probablemente asociado al temor de los médicos a que se produzca una hemorragia. Otros factores que también pueden influir son los problemas logísticos del control del tiempo de protrombina o International Normalized Ratio (INR) y la falta de consenso sobre los pacientes que deben ser tratados y el nivel de INR óptimo⁴. Esta actitud puede conducir a un exceso de fenómenos tromboembólicos potencialmente evitables. ¿Hay fundamento en ese miedo a la hemorragia? ¿Cuándo hay que administrar AC en los pacientes con FA?

El objetivo de este estudio ha sido realizar una revisión bibliográfica de las bases científicas para la indicación del TAO y de la identificación de los pacientes con un riesgo elevado de ictus y hemorragia. Para ello se han seleccionado las publicaciones relevantes sobre la AC y la FA no reumática en MEDLINE utilizando los filtros de artículos de revisiones, guías clínicas, metaanálisis y estudios aleatorizados y controlados. Finalmente, se han aplicado los criterios de la medicina

Puntos clave

Pregunta

- ¿Cuándo indicar anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no reumática?

Respuesta y comentarios

- En pacientes con fibrilación auricular está indicada la terapia antitrombótica (anticoagulación o aspirina).
- La indicación de anticoagulación oral debe hacerse de forma individualizada, sopesando la relación riesgo-beneficio.
- En general, los pacientes con un alto riesgo de ictus (historia previa de accidente isquémico, edad mayor de 75 años, hipertensión) deben recibir tratamiento anticoagulante.
- En la toma de decisiones hay que considerar también las preferencias del paciente, el acceso a los sistemas de control y el cumplimiento del tratamiento.

basada en la evidencia de validación, relevancia y aplicabilidad clínica de las evidencias encontradas.

Consistencia de la indicación del tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular

La FA es el trastorno del ritmo cardíaco más común. Su prevalencia comienza a aumentar en ambos sexos después de los 40 años y sobre todo a partir de los 65, con una prevalencia del 10% en personas mayores de 80 años⁵. Según el Framingham Heart Study⁵, el riesgo absoluto de embolia es del 1,5% en pacientes de 50-59 años, el cual se incrementa con la edad hasta el 23,5% en los mayores de 80 años, en los que es el único problema cardiovascular asociado al ictus. En este contexto, parece clara la indicación de alguna terapia antitrombótica o anticoagulante para la prevención del ictus.

Durante los pasados 15 años, un gran número de estudios aleatorizados⁶⁻¹⁸, análisis de pacientes¹⁹⁻²¹, metaanálisis²²⁻²⁹ y revisiones³⁰⁻³³ han evaluado la profilaxis tromboembólica en pacientes con FA. La mayoría de los ensayos clínicos, así como sus revisiones, han demostrado la efectividad de la AC para la prevención primaria y secundaria de fenómenos tromboembólicos en la FA. En general, los cumarínicos reducen el

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Correspondencia:
Francisca García Lizana.
Sinesio Delgado, 6. 28029 Madrid. España.
Correo electrónico: fglizana@isciii.es

Manuscrito recibido el 18 de mayo de 2004.
Manuscrito aceptado para su publicación el 2 de junio de 2004.

Palabras clave: Anticoagulación. Fibrilación auricular. Prevención del ictus. INR.

TABLA 1
Ensayos aleatorizados de tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular no reumática

Ensayos clínicos y referencia bibliográfica	n	INR	Eventos trombóticos (frecuencia anual) AC/C/ASP	Eventos hemorrágicos (frecuencia anual) AC/C/ASP
AFASAK I ¹	1.007	2,8-4,2		
AC frente a CI; AC frente a ASP; ASP frente a C			2,7/6,2/5,2	0,6/0,0/0,3
AFASAK II ²	677	2,0-3,0		
AC frente a baja AC + ASP			3,4/2,7	1,7/1,6
BAATAF ³	420	1,5-2,7		
AC frente a C			0,4/3,0	0,4/0,2
SPINAF ⁴	525	1,4-2,8		
AC frente a C			0,9/4,3	1,3/0,9
CAFA ⁵	383	2,0-3,0		
AC frente a C ^b			3,4/4,6	2,1/0,4
SPAF I ⁶	1.330	2,0-4,5		
AC frente a C; ASP frente a C			2,3/7,4/3,6	1,5/1,6/1,4
SPAF II ⁷		2,0-4,0		
ASP frente a AC				
≤ 75	1.100		1,3/1,9	1,7/0,9
> 75			3,6/4,8	4,2/1,6
PATAFF ⁸	729	2,5-3,5 frente a 1,1-1,6	2,5/3,1	0,2/0,3
AC frente a ASP				
EAFT ^{9,b}	1.007	2,5-4,0	8,5/16,5/19	2,6/0,7/0,7

AC: anticoagulación; C: control; ASP: aspirina.

^aEAFT es el único estudio de los expuestos que evalúa la prevención secundaria de ictus.

^bEl único estudio que no detectó diferencias significativas en la incidencia de ictus entre AC y C.

riesgo de embolia en un 65-85%, siempre que la dosis esté bien ajustada, mientras que complicaciones hemorrágicas mayores ocurren en el 5-28% pacientes-año^{6-8,10,11}. La aspirina también disminuye el riesgo del ictus, aunque en menor medida²². En la tabla 1 se recogen los principales ensayos realizados para verificar la eficacia de la anticoagulación en pacientes con FA frente a un grupo control o a la administración de aspirina.

A pesar de que la mayor parte de los ensayos han demostrado la superioridad de la AC sobre la aspirina en la prevención de fenómenos tromboembólicos, algunas revisiones cuantitativas de los estudios presentan resultados dispares; en algunos casos, la AC es sustancialmente más beneficiosa que la aspirina^{22,29}; en otros, la evidencia es moderada²⁴ y, por último, algunos autores consideran que el valor del TAO a largo plazo es incierto²³. En lo que sí parece haber unanimidad es en el mayor riesgo de hemorragia con el uso de la AC.

Taylor et al²³ realizaron un metaanálisis del AFASAK I y II, SPAFF II, SIFA¹⁸ y PATAFF. Con una población total de 3.298 pacientes aleatorizados, estos autores llegaron a la conclusión de que, debido a la heterogeneidad de los estudios y sus resultados limitados, la eficacia del TAO en pacientes con FA era cuestionable. Por otro lado, observaron una asociación con el riesgo de hemorragia, con el consiguiente aumento de los costes globales, lo que se traduce en un balance negativo

de la relación riesgo-beneficio que se debe tener en cuenta al tomar la decisión de iniciar TAO frente a tratamiento antiagregante.

La Colaboración Cochrane llevó a cabo otra revisión sistemática²⁴. Tras analizar 14 estudios (incluidos los anteriores), los autores llegaron a la conclusión inversa, es decir, la warfarina fue más eficaz que el placebo y la aspirina en la prevención de ictus primario en pacientes con un riesgo elevado, aunque con un evidente mayor número de hemorragias. Para la prevención primaria, asumiendo un riesgo basal de 45 accidentes cerebrovasculares (ACV) por 1.000 pacientes-año, la warfarina podría prevenir 30 ACV con la aparición de 6 hemorragias importantes adicionales, mientras que la

aspirina podría prevenir 17 ACV sin un aumento del número de hemorragias importantes. Estos autores concluyen con que hay una evidencia moderada de su efectividad. Sí parece estar demostrada la escasa eficacia de la AC a dosis bajas^{12,13} o a dosis bajas más aspirina^{12,15}.

Hart et al²², en un metaanálisis de los estudios AFASAK I, SPAF I, BAATAF, CAFA, SPINAF y EAFT demostraron que la dosis ajustada de warfarina (con un INR = 2,0-3,0) reducía la incidencia de ictus al 60%, con una reducción absoluta del 3% al año para la prevención primaria y del 8% al año para la secundaria. En contraste, la aspirina reducía el ictus alrededor del 20%, con una disminución absoluta del riesgo del 1,5% al año de la prevención primaria y del 2,5% al año de la secundaria.

Van Walraven et al²⁹, con los datos del AFASAK I y II, PATAFF, EAFT y SPAF I, II y III, encontraron que la probabilidad de padecer un ictus fue de 2,4 frente a 4,5 eventos por 100 pacientes-año (*hazard ratio* [HR] = 0,55; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,43-0,71), aunque con una mayor frecuencia de hemorragias (2,2 frente a 1,3 eventos por 100 paciente-año, HR = 1,71; IC del 95%, 1,21-2,41). Asimismo, añadieron que la relación riesgo-beneficio varía entre los subgrupos de pacientes pero que, en general, el riesgo absoluto de los fenómenos tromboembólicos es casi 2 veces superior al de los hemorrágicos.

Factores de riesgo

En la práctica clínica habitual es de todos conocido que tanto los fenómenos tromboembólicos como hemorrágicos pueden presentarse en pacientes con un INR en rango. En la bibliografía se han analizado distintos factores que favorecen o se asocian a fenómenos hemorrágicos, embólicos o ambos. En la tabla 2^{10-12,17,19,20,34,35} se muestran los factores de riesgo con sus riesgos relativos (RR).

En general, según la bibliografía, los factores de riesgo más importantes para la incidencia de fenómenos tromboembólicos son la historia reciente de accidente isquémico^{19,34}, la edad^{19,35}, la diabetes¹⁹, la presión arterial sistólica mayor de 160 mmHg^{19,34,36} y la cardiopatía isquémica³⁵. El grupo de estudio SPAF Investigators³⁴ encontró como factores asociados ser mujer y el tratamiento hormonal sustitutivo³⁴. Sin embargo, otros autores los han catalogado como factores predictores inconsistentes⁴, especialmente ser mujer mayor de 75 años y, por tanto, estos datos deben ser confirmados.

Entre los factores que parece que reducen el riesgo de ictus se encuentran el consumo de 14 o más dosis de alcohol por semana (RR = 0,4)³⁴ y la insuficiencia mitral de moderada a severa⁴.

Para los eventos hemorrágicos, la edad parece ser el factor fundamental^{35,37}. Los pacientes mayores de 75 años tienen una probabilidad más alta de hemorragia aun con un INR en rango (*rate ratio* = 3,6; IC del 95%, 1,0-13)³⁵.

Estratificación del riesgo

Sobre esta base, con múltiples factores influyentes, los investigadores han creado distintos sistemas. En la tabla 3^{15,19,21,38} se incluyen las escalas más interesantes.

Hart et al³⁴ realizaron un análisis multivariable de los 2.012 pacientes inclui-

TABLA 2 Factores de riesgo de eventos tromboembólicos o hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular crónica

Factores de riesgo	RR de tromboembolia	RR de hemorragia
Antecedentes de ictus o accidente isquémico previo	2,5 ¹⁹ al 2,9 ¹⁰	
Edad	RR de 1,6 ¹¹ a 1,8 ³⁴ por cada década	(<i>rate ratio</i> = 3,6; IC del 95%, 1,0-13) (> 75 años) ³⁵
Hipertensión arterial sistólica > 160 mmHg	1,6 ¹⁹ a 2,3 ³⁴	
Diabetes mellitus	1,7 ¹⁹	
Cardiopatía isquémica	RR = 1,4 ³⁵	
Otras disfunciones cardíacas		
Insuficiencia cardíaca congestiva	1,4 ¹²	
Disfunción moderada-severa del VI	2,5 ²⁰	
Índice cardiotorácico > 50% ³⁵		
Mujer	1,6 ³⁴	
Tratamiento hormonal sustitutivo	3,2 ³⁴	
Consumo de alcohol de 14 o más tomas por semana	0,4 ¹⁰	17
Insuficiencia renal crónica		17
Hemorragia digestiva previa		17

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; VI: ventrículo izquierdo.

dos en los estudios SPAF I y III que fueron seguidos durante 2 años y observaron durante este período 130 ictus isquémicos. Clasificaron a los pacientes en 3 estratos según la probabilidad de ictus: alta (> 7%/año), moderada (2,6%/año) y baja (0,9%/año). Los pacientes con varios factores de riesgo parecen tener un riesgo sustancialmente mayor de ictus que los que tienen uno solo³⁴.

Por su parte, los autores del estudio Atrial Fibrillation Investigators (AFI)¹⁹ basaron sus criterios de estratificación en el análisis multivariable de 1.593 pacientes asignados a control o placebo en 5 ensayos aleatorizados, en los que se produjeron

TABLA 3 Estratificación del riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular. Tratamiento recomendado según el riesgo

Estudio	Riesgo		
	Alto	Moderado	Bajo
Stroke Prevention in Atrial Fibrillation ¹⁵	Mujeres ≥ 75 años Presión arterial sistólica > 160 mmHg Disfunción del VI	Historia de hipertensión Sin ningún factor de riesgo	Sin ningún factor de riesgo Sin historia de hipertensión
Atrial Fibrillation Investigators ^{19,21}	Pacientes mayores de 65 años Hipertensión	Diabetes	Pacientes menores de 65 años Sin ningún factor de riesgo
CHADS ₂ ^{38,*}	4	2	0
	5	3	1
	6		
Tratamiento	Anticoagulación	AC o aspirina	Aspirina

AC: anticoagulación; VI: ventrículo izquierdo.

*La escala CHADS₂ pondera con un punto la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad superior a 75 años y diabetes, y con 2 puntos la historia de ictus o accidente isquémico transitorio previo.

TABLA 4
Recomendaciones de la American College of Chest Physicians

Nivel riesgo	Factores	Tratamiento	INR
Alto	Previo ictus o TIA o embolia sistémico Mayores de 75 años Historia de HTA Prótesis valvular Valvulopatía mitral reumática Baja función del VI	AC (al menos uno)	2,5 (2,0-3,0)
Moderado	Edad de 65-75 años Diabetes Enfermedad coronaria sin disfunción VI	AC (más de uno) Aspirina o AC (un solo factor)*	2,5 (2,0-3,0)
Bajo	Sin factores riesgo o enfermedad cardiovascular Menores de 65 años	Aspirina	

AC: anticoagulación; HTA: hipertensión arterial; VI: ventrículo izquierdo;
TIA: accidente isquémico transitorio.
*Valorar circunstancias individuales.

106 ictus isquémicos durante 1,6 años de seguimiento. Clasificaron a los pacientes en 2 grupos: los de riesgo bajo y los de riesgo alto o intermedio. En el primer grupo se encontraban los pacientes menores de 65 años y los que no tenían ningún factor de riesgo moderado o alto. En este esquema, el riesgo de presentar ictus se multiplicaba por 1,4 por cada 10 años de edad y por cada factor de riesgo (historia previa de isquemia cerebral, hipertensión arterial y diabetes). Estos autores encontraron 5,9-10,4 ictus por 100 pacientes-año entre los que tenían al menos 1 de los 3 factores de riesgo. En cambio, si no había ningún factor de riesgo, el número de ictus fue de 2,7-4,3 por 100 pacientes-año. Los pacientes menores de 65 años sin ningún factor de riesgo presentaron 1,0-1,8 ictus por 100 pacientes-año²¹.

Aunque estos 2 grandes estudios^{19,34} que evalúan los factores de riesgo coinciden en los factores fundamentales (ictus previo, diabetes, edad e hipertensión arterial), difieren en el riesgo absoluto observado. Para los pacientes sin historia previa de ictus, el riesgo anual de ictus es del 4,0% según el estudio AFI y del 2,7% según el estudio SPAF. Estas diferencias pueden ser el resultado de las distintas poblaciones de pacientes o al beneficio terapéutico de la aspirina en los datos del SPAF. También la diferencia del impacto de la edad es evidente en ambos estudios: para el AFI, tendrían un riesgo alto todos los pacientes mayores de 65 años (incluso los que no tienen otro factor de riesgo). En cambio, en el esquema del SPAF, las mujeres menores de 75 años y los varones de cualquier edad sin otro factor de riesgo tendrían un riesgo bajo. El resultado es la incertidumbre sobre el riesgo de los pacientes de 65-75 años y los varones de cualquier edad sin otro factor de riesgo, que corresponderían al 20% de la población con FA.

Gage et al³⁸ validaron una escala clínica para predecir el ictus. El CHADS₂ index se construyó asignando 1 punto a cada uno de los siguientes factores: insuficiencia cardíaca congestiva,

hipertensión, edad superior a 75 años y diabetes; y 2 puntos a la historia de ictus o TIA previo. Se establecieron 7 estratos o situaciones de riesgo diferentes, para lo que se utilizó el Registro Nacional de FA con 1.733 pacientes de 65-95 años que tuvieron 94 casos de ictus. Al construir su sistema predictivo encontraron que la frecuencia de ictus se multiplicaba por 1,5 (IC del 95%, 1,3-1,7) por cada punto de aumento en la escala CHADS₂. Demostraron con el estadístico c que su escala tenía mayor capacidad predictiva que las dos anteriores (0,82; IC del 95%, 0,80-0,84 frente 0,68; IC del 95%, 0,65-0,71 para el estudio AFI, y 0,74; IC del 95%, 0,71-0,76 para el SPAF). Posiblemente, esto se deba a que es una escala más discriminativa, con más niveles de riesgo; cuando hicieron la reducción en 3 estratos, la capacidad predictiva se aproximaba a la de las escalas anteriores.

Ante esta variabilidad y la incertidumbre en determinados pacientes, algunas sociedades médicas también han elaborado distintas guías por consenso de expertos³⁹, que se muestran en la tabla 4.

En conclusión: ¿cuándo indicar tratamiento anticoagulante?

Parece que hay suficientes evidencias para la indicación del TAO en pacientes con FA y alto riesgo de ictus. No obstante, la heterogeneidad de los estudios debida a la diversidad de criterios utilizados, tanto en la inclusión de pacientes como en la definición de eventos o fenómenos, asociada al número de pacientes incluidos y a la escasez de eventos en ellos, dificulta la elaboración de conclusiones.

Por el momento, y con los datos disponibles, a la hora de indicar el TAO es necesario y fundamental establecer el riesgo de embolia o hemorragia individual sopesando, por tanto, el riesgo-beneficio para cada paciente según los parámetros analizados. En esta toma de decisiones, no sólo hay que tener en cuenta la situación clínica del paciente (edad, enfermedades previas, etc.), que determinará el riesgo basal, sino también los factores personales relacionados con las preferencias de éste y los logísticos relativos al cumplimiento del tratamiento y el acceso a su control.

Bibliografía

1. Navarro JL, César JM, García Avello A, Villarrubia J, López Jiménez J, Rey D, et al. Tratamiento anticoagulante oral. *Haematologia* 2001;86(Supl 1):276-9.
2. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JD, Mathur D, Radford M. Warfarin use following ischemic stroke among Medicare patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1998;158:2093-100.
3. Albers GW, Yim JM, Belew KM, Bittar N, Hattemer CR, Phillips BG, et al. Status of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation in university hospitals. *Arch Intern Med* 1996;156:2311-6.
4. Lip GY, Hart RG, Conway DS. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *BMJ* 2002;325:1022-5.
5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.

6. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C, et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-55.
7. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. 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.
8. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1256-62.
9. 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.
10. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. *Circulation* 1991;84:527-39.
11. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, 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;327:1406-12.
12. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen 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.
13. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, Vermeer F, Schouten HJ, Lemmens T, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;319:958-64.
14. Pengo V, Zasso A, Barbero F, Banzato A, Nante G, Parissenti L, et al. Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:433-7.
15. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *JAMA* 1998;279:1273-7.
16. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. *Lancet* 1994;343:687-91.
17. 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;348:633-8.
18. Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, Nicolosi A, Matteoli S, Trappolini M, et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1997;28:1015-21.
19. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
20. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998;158:1316-20.
21. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. The Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1997;157:1237-40.
22. 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.
23. Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *BMJ* 2001;322:321-6.
24. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Powe NR, Goodman SN, Robinson KA, et al. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD001938.
25. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
26. Ezekowitz MD, Levine JA. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 1999;281:1830-5.
27. Green CJ, Hadorn DC, Bassett K, Kazanjian A. Anticoagulation in chronic nonvalvular atrial fibrillation: a critical appraisal and meta-analysis. *Can J Cardiol* 1997;13:811-5.
28. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001;32:803-8.
29. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-8.
30. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1231-66.
31. Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 1998;51:674-81.
32. Albers GW. Choice of antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: warfarin, aspirin, or both? *Arch Intern Med* 1998;158:1487-91.
33. Gage BF, Fihn SD, White RH. Warfarin therapy for an octogenarian who has atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2001;134:465-74.
34. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999;30:1223-9.
35. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:5-10.
36. Launbjerg J, Egeblad H, Heaf J, Nielsen NH, Fugleholm AM, Ladefogen K. Bleeding complication to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 outpatients. *J Intern Med* 1991;229:351-5.
37. Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 2000;31:817-21.
38. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
39. Albers G, Dalen J, Laupacis A, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119(Suppl):5194-206.