

# Fibrilación auricular y riesgo de isquemia cerebral

F. J. ERBGUTH

Profesor de Neurología, Unidad de Accidentes Cerebrovasculares, Departamento de Neurología, Universidad de Erlangen-Nuremberg, Alemania

## INTRODUCCIÓN

Los accidentes cerebrovasculares son una de las causas principales de muerte y de incapacidad a largo plazo, en Europa y otros países industrializados, y su coste consume una proporción considerable de los presupuestos destinados a la atención sanitaria. Se sabía poco sobre la verdadera incidencia de los accidentes cerebrovasculares. En nuestro Proyecto Perlangen sobre Accidentes Cerebrovasculares (ESPro) se realizó un análisis prospectivo basado en la comunidad y se encontró que el 51% de los episodios cerebrovasculares, a lo largo de la vida, se producían en el grupo de edad de mayores de 75 años. La incidencia neta anual fue de 1,74 por 1000 (1,47 para hombres y 2,01 para mujeres). Después de ajustar por edades la población europea, la tasa de incidencia fue 1,34 por 1.000 (1,48 para hombres y 1,25 para mujeres). La tasa global de mortalidad a los 28 días fue del 19,4%, a los tres meses fue del 28,5% y al año, del 37% (82). Aproximadamente, el 80% de los accidentes cerebrovasculares se deben a isquemia cerebral. Hace dos décadas, la fibrilación auricular (FA) se identificó como un factor de riesgo independiente de accidentes cerebrovasculares y, mientras tanto, se sabía que estaba asociada con un riesgo de accidentes cerebrovasculares seis veces mayor, frecuentemente debido a émbolos cerebrales de material trombotico originado en la aurícula izquierda (18). Aproximadamente, el 16% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos se asocian con FA.

Esta frecuencia aumenta con la edad del paciente: más de un tercio de los episodios cerebrales isquémicos en

pacientes mayores de 75 años se producen en personas con FA. En un número considerable de estudios clínicos aleatorios se ha demostrado que la anticoagulación oral con warfarina es muy eficaz para la prevención primaria y secundaria de los accidentes cerebrovasculares en casos de FA (35, 36). Por tanto, la detección de la FA es fundamental para la prevención de los accidentes cerebrovasculares. En este artículo revisaremos el riesgo y la patogenia de los accidentes cerebrovasculares isquémicos asociados con FA y la identificación óptima de los pacientes con FA que tienen un riesgo particularmente alto y bajo de accidentes cerebrovasculares, y la eficacia y el riesgo de los tratamientos antitrombóticos para la prevención de los accidentes cerebrovasculares.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La mayor parte del conocimiento sobre la FA procede de datos epidemiológicos a largo plazo, del estudio Framingham sobre el corazón (77). La prevalencia global de FA en la población de adultos estudiados fue del 0,4%. Se estima que, aproximadamente, un 0,7% de la población normal de los países industrializados tiene FA (39). La prevalencia aumenta con la edad; aproximadamente un 5% de personas mayores de 65 años y, aproximadamente un 10-16% de personas mayores de 80 años tienen FA (109,113). La edad promedio de las personas que tienen FA es 75 años, con una distribución similar por sexos. Sin embargo, hay más hombres menores de 75 años y mujeres mayores de 75 años con

FA. En un tercio de todos los pacientes no se diagnostica la FA. En un estudio con ancianos sometidos a *screening* mediante ECG, el 30% de las personas con FA desconocían su arritmia (52).

En los accidentes cerebrovasculares asociados a FA, aproximadamente en el 25% de los pacientes no se había hecho un diagnóstico previo de FA, pero la persistencia a largo plazo de la arritmia después del accidente cerebrovascular indica que en la mayoría de estos pacientes existía una FA anterior al accidente cerebrovascular (92, 144). El riesgo acumulado individual de desarrollo de FA en el estudio Framingham fue, aproximadamente, del 2%, durante un período de 20 años, en personas de edades comprendidas entre 32 y 60 años (77).

#### FIBRILACIÓN AURICULAR: CAUSAS Y TERMINOLOGÍA

A cualquier edad, la fibrilación auricular es más frecuente en personas con enfermedades cardiovasculares. La prevalencia de FA en pacientes con diversas enfermedades alcanza el 75% en valvulopatías, por ejemplo, estenosis mitral o regurgitación con necesidad de sustituir la válvula. Las enfermedades cardíacas más frecuentes asociadas con la fibrilación auricular son insuficiencia cardíaca congestiva, coronariopatías e hipertensión arterial. Históricamente, la enfermedad cardíaca que se asocia más con FA es la cardiopatía reumática valvular, especialmente la de la válvula mitral. En varias series quirúrgicas se ha encontrado FA en más del 40% de los casos con estenosis mitral y en el 75% de los casos con regurgitación mitral, pero sólo en el 1% de los casos de estenosis aórtica (119).

La *fibrilación auricular no valvular* (FANV) es el término que se utiliza generalmente para especificar al grupo de pacientes en el cual la causa subyacente es distinta de una valvulopatía. En un estudio de 385 pacientes con FA que se sometieron a cateterización cardíaca, el 36% tenía regurgitación mitral, el 34% tenía estenosis mitral, el 21% tenía cardiopatía hipertensiva y el 19% tenía coronariopatía (119).

En estudios posteriores se ha demostrado, sin embargo, que la cardiopatía aterosclerótica es la causa de la FA en más del 40% de los pacientes. Puesto que la coronariopatía es tan frecuente, la prevalencia de FA global en estos pacientes es baja, excepto episodios

transitorios después de infarto de miocardio agudo o derivación coronaria (by-pass).

Entre las enfermedades no cardíacas, en el 10-30% de los pacientes con tirotoxicosis, ésta se complica por fibrilación auricular, pero la tirotoxicosis es responsable de sólo el 2 al 5% de los casos de FA. En personas mayores, sin embargo, el hipertiroidismo es más frecuente en pacientes con FA. Algunos artículos indican que si se utilizan test de provocación para revelar la tirotoxicosis, la cifra podría alcanzar el 30%. Se desconoce si el riesgo de accidentes cerebrovasculares en estos pacientes es similar o es mayor que el de otros pacientes con FA (111). La FA podría ser el síntoma de presentación del hipertiroidismo apático en ancianos. La FANV no es una entidad uniforme respecto al riesgo de accidente cerebrovascular (ver apartado anterior y Tabla 1): las personas mayores, las personas con insuficiencia cardíaca congestiva concomitante o hipertensión y aquellas con antecedentes de accidente cerebrovascular anterior albergan un mayor riesgo de accidente cerebrovascular. Otros factores de riesgo son comienzo reciente de la arritmia, formas crónicas (en oposición a paroxísticas), alteraciones de la pared del ventrículo izquierdo en el ecocardiograma y aumento de tamaño de la aurícula izquierda (3, 4, 11, 13, 51, 118, 132, 150).

Un subgrupo de pacientes con FANV con riesgo significativamente menor de accidente cerebrovascular

TABLA 1. Factores predictivos independientes de accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con FANV (63)

Factores predictivos constantes
Edad avanzada
Hipertensión
Accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (AIT)
Factores predictivos posibles
Diabetes mellitus
Presión arterial sistólica > 160 mmHg
Mujeres, especialmente mayores de 75 años de edad
Tratamiento de sustitución hormonal postmenopáusico
Consumo regular de alcohol (más de 14 raciones de bebidas alcohólicas en 2 semanas)
Coronariopatías o infarto de miocardio previo
Regurgitación mitral leve a moderada

son los pacientes menores de 60 años, que no tienen enfermedades cardíacas definidas. Este grupo de pacientes con “fibrilación auricular aislada” o idiopática soporta un riesgo anual de accidente cerebrovascular menor del 0,5%.

La fibrilación auricular aislada es responsable del 6 al 15% de los casos de arritmia. En algunos estudios que han investigado esta entidad varían las definiciones y criterios de inclusión, pero en la mayoría se define fibrilación auricular aislada como fibrilación auricular que se produce sin enfermedades cardiovasculares demostrables ni tirotoxicosis.

## EMBOLIA CEREBRAL CARDIOGÉNICA

---

### Origen cardíaco de las embolias cerebrales

Las enfermedades cardíacas son una causa conocida de infarto cerebral embólico. Algunas enfermedades cardíacas, como la fibrilación auricular (FA), el infarto de miocardio reciente, la disfunción del ventrículo izquierdo con trombos murales y las valvulopatías, se consideran causas demostradas de accidente cerebrovascular, y en estos casos se deben administrar tratamientos antitrombóticos. En otras, como por ejemplo, foramen oval abierto (FOA), fibras de la válvula mitral, ateroma del cayado aórtico e hipertrofia ventricular izquierda, todavía no se ha determinado el tratamiento antitrombótico óptimo y seguro (15, 16, 21, 50).

### Frecuencia y características de la embolia cerebral cardíaca

Después de analizar los datos de varios estudios clínicos, epidemiológicos y multicéntricos, aunque diferentes en criterios y en la extensión del trabajo de laboratorio, parece ser que el 15 al 20% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos son cardioembólicos (15, 16). La prevalencia de accidentes cerebrovasculares en pacientes menores de 45 años es mucho más alta, oscilando entre el 23 y el 36%.

Tradicionalmente, los episodios cerebrovasculares cardioembólicos se han considerado como graves e incapacitantes.

Indudablemente, los infartos corticales grandes con transformación hemorrágica, son frecuentemente, de

origen cardíaco embólico. Puede ser difícil determinar si un accidente cerebrovascular es cardioembólico o local, particularmente porque los pacientes más afectados son ancianos y tienen aterosclerosis difusa. No existe ninguna prueba clínica para diagnosticar el accidente cerebrovascular cardioembólico, pero algunas características indicativas son la existencia de una fuente embólica potencial, un déficit neurológico brusco de origen desconocido y de carácter importante (“peor al comienzo”), un nivel de consciencia bajo, infartos previos o simultáneos en arterias del córtex cerebral o cerebelo y ausencia de aterosclerosis cerebrovascular (78-80, 114). Las correlaciones con los estudios de imagen son infartos hemisféricos masivos e infartos territoriales de las arterias cerebral posterior, media o anterior, y de múltiples ramas superficiales. Los estudios de neuroimagen pueden aportar algunos datos adicionales a los infartos hemisféricos grandes, probablemente de origen embólico, en una TC precoz, como el signo de la arteria cerebral media hiperdensa o la hipoatenuación parenquimática. También se pueden observar oclusiones de las ramas arteriales grandes, mediante angiografía por TC (tomografía computarizada) o IRM (resonancia magnética).

Los infartos hemorrágicos probablemente son embólicos, debido que puede producirse hemorragia cuando los fragmentos embólicos migran distalmente desde la zona del infarto, permitiendo una reperfusión parcial del tejido infartado. La conversión hemorrágica del infarto en los estudios de imagen se correlacionaba con la presencia de fuentes cardíacas en un estudio pero no en otro.

Estas observaciones corroboran muchos conceptos tradicionales sobre los accidentes cerebrovasculares cardioembólicos, sin embargo, ninguna de las características tiene un valor predictivo suficientemente alto como para permitir la exclusión de otros mecanismos.

## ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EMBÓLICO ASOCIADO CON FIBRILACIÓN AURICULAR

---

### Fisiopatología

La mayoría de los episodios tromboticos de los pacientes con FA parecen deberse al proceso intraarterial que comprende la triada de Virchow: estasis, hiper-

coagulación, y alteración endotelial con formación subsiguiente de coágulos. El infarto cerebral isquémico se produce cuando este coágulo emboliza al cerebro. En algunos casos, la FA puede servir sólo como marcador de las enfermedades cardiovasculares degenerativas que, como consecuencia, originan el accidente cerebrovascular. El flujo sanguíneo cerebral es un 5 al 17% de lo esperado en pacientes con FA crónica (89), aunque aumenta gradualmente después de la cardioversión, lo que indica que la arritmia es la que produce la reducción y que no es sólo un marcador de la enfermedad vascular (108). Las dos primeras características de la tríada de Virchow se han documentado, pero el requisito final, la lesión endocárdica, no. En pacientes con FA y accidente cerebrovascular reciente, la prueba más clara de la responsabilidad directa de la arritmia es la demostración de un coágulo en la aurícula izquierda, que se detecta mediante ecocardiografía transesofágica (ETE) en el 10 al 40% de los pacientes con FA crónica (19, 95, 96). El contraste ecográfico espontáneo de la aurícula izquierda o “niebla” se considera como una manifestación visual de la estasis, que también puede demostrarse mediante medidas de la velocidad por doppler del interior de las cámaras (78).

El contraste eco espontáneo es un factor de riesgo importante de coágulo del apéndice auricular izquierdo y puede observarse en el 24-59% de pacientes no seleccionados con FANV crónica (34). El trombo de la aurícula izquierda, así como la “niebla” son factores de riesgo independientes de tromboembolia (38, 90, 101, 138, 140).

Las alteraciones hemostáticas y plaquetarias, que probablemente se deben a la estasis auricular, son frecuentes en la FA y pueden contribuir a la tromboembolia (6, 27, 59, 74, 75, 93, 94, 110). La mayoría de las pruebas confirman que la FA produce activación plaquetaria y hemostática. Sin embargo, la cadena de la causalidad entre estos parámetros hemostáticos anormales, la arritmia en sí, las alteraciones estructurales cardíacas asociadas y las tromboembolias recientes o en marcha, permiten realizar varias interpretaciones (40, 42, 120).

La presencia de placa aterosclerótica en el cayado aórtico se asocia con accidente cerebrovascular en personas mayores. Es interesante que la evacuación inesperada de la placa aórtica, como factor predictivo independiente de accidente cerebrovascular en pacientes con FA, quizá refleja la presencia del requisito final de la

tríada de Virchow, es decir, que existe una alteración endotelial generalizada en los pacientes con riesgo. La placa del cayado aórtico se ha asociado independientemente con el trombo auricular, con el contraste de eco espontáneo y con una reducción de la velocidad del flujo en los apéndices. La relación causal entre la placa aórtica y la estasis atrial permanece sin explicarse (1, 2, 7, 14, 28, 43, 55, 71, 101, 131, 151).

### Riesgo de tromboembolia cerebral con fibrilación auricular

La tasa de accidentes cerebrovasculares con FA es muy variada, oscila entre un 0,5% al año en pacientes jóvenes sin enfermedades cardíacas orgánicas (fibrilación auricular aislada) y un 12-15% al año en pacientes con FA que ya tuvieron un accidente cerebrovascular (49, 85, 103, 137, 145-147).

El riesgo de embolia asociado únicamente con la cardiopatía reumática es alto y aumenta cuando existe FA. En el marco de las cardiopatías reumáticas, la FA multiplica el riesgo relativo de accidente cerebrovascular por 18, y en cardiopatías no reumáticas, por 3-7. Durante los 22 años de seguimiento del estudio Framingham, el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con FA —comparado con el de los controles— fue 5,6 veces más alto en pacientes con cardiopatías no reumáticas y 17,6 más alto en pacientes con cardiopatías reumáticas. En un estudio posterior, con 30 años de seguimiento, se confirmaron estos resultados y, además, se confirmó que los episodios cerebrovasculares se agrupaban en el momento del comienzo de la FA. Cerca del 25% de los pacientes con FA, que tuvieron un accidente cerebrovascular, notaron por primera vez la arritmia en el momento del accidente cerebrovascular; en un 14% de los pacientes, los accidentes cerebrovasculares se produjeron al año del comienzo de la FA (91).

En estudios retrospectivos se demostró que aproximadamente un tercio de los pacientes con FANV habían tenido previamente un accidente cerebrovascular o embolia periférica. Según las estimaciones, el riesgo anual de accidente cerebrovascular en poblaciones de personas con FANV no seleccionadas es del 4-8%. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la mayoría de los pacientes con FA nunca tuvieron un accidente cerebrovascular clínico.

Aunque la mayoría de las pruebas son retrospectivas, el riesgo de repetición de la embolia después de un episodio inicial es elevado. Un antecedente de accidente cerebrovascular eleva el riesgo anual de recaída a un 7,2-20,0%.

Las tasas de recurrencia a lo largo de la vida, especialmente en pacientes con FA asociada con cardiopatía reumática, es de un 30 a un 75%. En el estudio Framingham, la repetición del accidente cerebrovascular a los seis meses, después del episodio inicial, fue más del doble de lo que ocurre en sujetos con FA (47% frente al 20%). La tasa de repetición de los accidentes cerebrovasculares es similar con FA crónica y FA paroxística (ver en apartados siguientes). Es interesante que un tercio de los accidentes cerebrovasculares recurrentes no son embólicos.

Los émbolos cerebrales son más evidentes clínicamente que los de otras zonas sistémicas. En estudios de autopsias se ha demostrado, sin embargo, que hay una mayor prevalencia de émbolos sistémicos en pacientes con fibrilación auricular que han sido clínicamente evidentes, antes de la muerte, especialmente en aquellos con coronariopatías y cardiopatías reumáticas (35-41%) y coágulos de la aurícula izquierda (74%). Estos datos tienden a infravalorar el verdadero riesgo de tromboembolia asociado con la fibrilación auricular, puesto que no tienen en cuenta otras enfermedades sincrónicas que pueden producir fibrilación auricular y émbolos (66).

En el estudio prospectivo Framingham, el 11,4% de los casos de FA eran de FA aislada; sólo un 8% de los pacientes con FA aislada tenían menos de 60 años (17). El riesgo de accidente cerebrovascular durante los 30 años de seguimiento fue del 28% en sujetos con FA aislada y del 7% en controles sin FA. Por el contrario, en un estudio retrospectivo de pacientes con FA aislada de la Clínica Mayo se encontró que sólo un 1,3% de los pacientes tuvieron un accidente cerebrovascular después de 15 años (82A). Además, se calculó una probabilidad del 94% de supervivencia a los 15 años después del diagnóstico de la FA aislada. En el último estudio, sin embargo, se excluyeron los pacientes si eran mayores de 60 años o si tenían cualquier enfermedad cardiovascular, como hipertensión u otras enfermedades médicas, clasificándose así en el grupo de FA aislada sólo un 3% de pacientes con FA. La edad promedio de estos pacientes en el momento de la FA era de 44 años, lo cual

indicaba que eran considerablemente más jóvenes que los pacientes del estudio Framingham (64 años). Considerados en conjunto, estos datos indican que los pacientes más jóvenes con FA sin enfermedades cardiovasculares tienen un riesgo bajo (<0,5% al año) de complicaciones embólicas.

### Riesgo de accidente cerebrovascular en el momento del comienzo y con FA crónica y paroxística

En un estudio retrospectivo de pacientes con FA paroxística, hospitalizados consecutivamente, se encontró que los episodios cerebrovasculares se agrupaban alrededor del momento del comienzo y en el momento de la transición a FA crónica (106). La incidencia de accidente cerebrovascular fue del 6,8% el primer mes después del comienzo de la FA paroxística y del 2% al año, a partir de entonces. En un tercio de pacientes que desarrollaron FA crónica, la incidencia de accidente cerebrovascular fue del 13,3% el primer año y, a partir de aquí, se redujo a un 4% durante los cuatro años siguientes. Los pacientes con otros trastornos sinoauriculares (principalmente síndromes de taquicardia-bradicardia) parecen tener un riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular similar al de los pacientes con FA crónica. Sin embargo, no se corroboró prospectivamente el aumento sospechado del riesgo de accidente cerebrovascular al comienzo de la FA (128, 135, 141).

En la experiencia conjunta de los estudios de prevención primaria, la tasa de accidente cerebrovascular fue del 4,4% en los pacientes de control, que tenían FA durante más de un año antes de la distribución aleatoria, en comparación con un 4,5% al año en todos los sujetos de control (8, 9).

Se ha analizado el riesgo relativo de FA intermitente frente a FA constante. Se ha descrito una tasa más baja de accidentes cerebrovasculares con FA intermitente (106) y se comprobó que el pronóstico global de los pacientes con FA crónica era peor que el de aquellos con FA paroxística/intermitente, con o sin enfermedad cardiovascular coexistente.

En un estudio retrospectivo se encontró que la FA crónica aumentaba la mortalidad siete a ocho veces, en comparación con los controles, en personas con ritmo sinusal, mientras que la FA paroxística la aumentaba no

más de dos veces (54A). Del mismo modo, en el estudio Framingham, durante un periodo de dos años se asoció la FA crónica con un riesgo cinco a seis veces mayor de accidente cerebrovascular que la FA transitoria. Sin embargo, se ha encontrado en otros estudios que el riesgo de la FA intermitente es similar al de la FA constante (8, 116, 128, 149). El riesgo también puede depender de la frecuencia de los episodios de FA paroxística. En la experiencia conjunta de los estudios de prevención de accidente cerebrovascular primario, se encontró una tasa anual de accidente cerebrovascular y embolia periférica del 5,7% en los controles con FA intermitente y no fue significativamente diferente de la tasa del 4,5% de los sujetos de control, incluidos aquellos con FA crónica.

#### TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

La era moderna de prevención de los accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular comenzó en 1989, cuando aparecieron, por primera vez, los resultados de varios estudios aleatorios (31, 105).

Actualmente, se ha establecido de forma clara que la anticoagulación oral con warfarina comparada con el placebo o con ningún tratamiento reduce el riesgo de tromboembolia en un 68%, en los análisis con intención de tratar (25, 32, 33). La reducción relativa del riesgo es igual para la prevención primaria y secundaria, sin embargo, la ventaja absoluta es mucho mayor para la prevención secundaria, puesto que la tasa de recurrencia del accidente cerebrovascular es mayor después de un accidente cerebrovascular inicial. En un metanálisis de 16 estudios, con un total de 9.874 participantes (media de seguimiento 1,7 años), Hart et al. encontraron que la dosis ajustada de warfarina (seis estudios, 2.900 participantes) reducía los accidentes cerebrovasculares en un 62% (95% IC=48-72%) (61, 62, 64). Las reducciones de riesgo absolutas fueron del 2,7% al año, para la prevención primaria, y del 8,4%, para la prevención secundaria. El "número de pacientes que deben tratarse" para evitar un accidente cerebrovascular posterior es 37 en la prevención primaria y 12 en la prevención

secundaria. Con el tratamiento con warfarina aumentó el número de hemorragias extracraneales importantes (aumento absoluto del riesgo=0,3% al año). La aspirina (seis estudios, 3.119 participantes) redujo los accidentes cerebrovasculares en un 22% (95% IC=2-38%) (58). Las reducciones de riesgo absoluto con aspirina fueron del 1,5% al año para la prevención primaria y 2,5% al año para la prevención secundaria. La dosis ajustada de warfarina (cinco estudios, 2.837 participantes) fue más eficaz que la de aspirina (reducción del riesgo relativo, 36%) (95% IC=14-52%). La ventaja del tratamiento antitrombótico se desequilibró por la incidencia de hemorragias graves entre los participantes en los estudios aleatorios. El uso juicioso del tratamiento antitrombótico, diseñado de acuerdo con el riesgo inherente de accidente cerebrovascular, reduce de forma importante el accidente cerebrovascular en pacientes con FA.

En estudios clínicos recientes se ha investigado el efecto de la warfarina de intensidad muy baja, sola o combinada con aspirina, y se ha determinado la intensidad óptima de anticoagulación oral para la prevención de un accidente cerebrovascular en pacientes con FA. Los resultados de un estudio de casos y controles de gran tamaño, y de otros estudios aleatorios, indican que la eficacia de la anticoagulación oral se reduce significativamente por debajo de un índice normalizado internacional (INI) de 2,0 (68). Las encuestas recientes indican que un porcentaje elevado de pacientes con FA que están tomando warfarina, tienen niveles subterapéuticos de anticoagulación. Actualmente se recomienda un INI de 2,5 (intervalo 2,0-3,0) para la mayoría de las indicaciones de anticoagulación oral (81, 100, 125, 127, 133, 134, 136). Los resultados del estudio SPAF III demostraron que una combinación de warfarina más aspirina de poca intensidad era insuficiente para la prevención del accidente cerebrovascular con FA. Los resultados clave de los estudios aleatorios más importantes se resumen en la Tabla 2.

La gran variabilidad del riesgo de accidente cerebrovascular con FA, sin embargo, destaca la importancia que tiene identificar a los pacientes con riesgo elevado de accidente cerebrovascular, respecto a los de bajo riesgo, puesto que sólo esto permite realizar una profilaxis individualizada, de acuerdo con la estratificación apropiada del riesgo (76, 84, 112). La meta de la estratificación del riesgo es diferenciar a los pacientes con riesgo sufi-

TABLA 2. Estudios de prevención de los accidentes cerebrovasculares. Principales resultados de los estudios aleatorios de tratamientos antitrombóticos en pacientes con FA

Estudio	INI objetivo y/o dosis diaria	Reducción del riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico (%)	Reducción del riesgo anual absoluto de accidente cerebrovascular isquémico (%)
<b>1. Warfarina frente a control</b>			
<b>1.1. Prevención primaria</b>			
AFASAK (105)	2,8-4,2	58	2,6
SPAFI (135)	2,0-4,5	5	4,7
BAATAF (124)	1,5-2,7	86	2,6
CAFA (25)	2,0-3,0	33	2,5
SPINAF (37)	1,4-2,8	79	3,4
<b>1.2. Prevención secundaria</b>			
EAFT (32)	2,5-4,0	66	8,4
AFI(8)		67	9,0
<b>2. Warfarina frente a aspirina</b>			
<b>2.1. Prevención primaria</b>			
AFASAK 1	2,8-4,2 frente a 75 mg	50	1,9
SPAF II (129)	2,0-4,5 frente a 325 mg	31	0,8
AFASAK 2	2,0-3,0 frente a 300 mg	-14	-0,3
<b>2.2. Prevención secundaria</b>			
EAFT (32)	2,0-3,0 frente a 300 mg	62	6,4
<b>3. Warfarina frente a dosis bajas de warfarina más aspirina</b>			
<b>3.1. Prevención primaria</b>			
SPAF III	2,0-3,0 frente a 1,2-1,3 + 325 mg	79	4,2
AFASAK 2	2,0-3,0 frente a 1,25 mg warfarina/día + 300 mg	14	0,4
<b>3.2. Prevención secundaria</b>			
SPAF III	2,0-3,0 frente a 1,2-1,3 + 325 mg	71	8,5
<b>4. Warfarina frente a placebo</b>			
<b>4.1. Prevención primaria</b>			
AFASAK 1	75 mg	18	0,7
SPAF I	325 mg	44	2,5
<b>4.2. Prevención secundaria</b>			
EAFT	300 mg	15	2,2
AFI(9)		19	

ciente para justificar el tratamiento con warfarina de aquellos cuyo riesgo es tan bajo que deben tratarse con aspirina o no seguir ningún tratamiento antitrombótico (99). El tratamiento antitrombótico ideal es el individualizado, por lo que deben equilibrarse los riesgos de tromboembolia frente a los de hemorragia con el tratamiento antitrombótico, y considerar las preferencias de los pacientes.

#### Estratificación de riesgo y tratamiento para la prevención primaria del accidente cerebrovascular

Las cuestiones más importantes que deben tenerse en cuenta para desarrollar una estrategia de prevención primaria para un paciente con FA son el riesgo individual de tromboembolia, el riesgo de hemorragia con el

tratamiento antitrombótico, el coste, la disponibilidad de los servicios y las preferencias de los pacientes (53, 54). Puesto que los riesgos tromboembólicos varían extensamente y pueden estimarse usando esquemas de estratificación, no es adecuado administrar warfarina en todos los casos. Por el contrario, debería administrarse warfarina sólo a pacientes de alto riesgo. Según el acuerdo general, hay factores predictivos positivos consistentes y posibles de alto riesgo de accidente cerebrovascular, como la edad avanzada, prótesis de válvula cardíaca o tirotoxicosis, que exigen el tratamiento con warfarina (Tabla 1). Los pacientes que no reciban warfarina, debido a su bajo riesgo, deben ser tratados con aspirina y mantenerse bajo vigilancia para determinar el desarrollo de factores de riesgo que indiquen la necesidad de anticoagulación.

Debe sopesarse el riesgo de hemorragia en el tratamiento con warfarina a largo plazo. Desafortunadamente, no hay un criterio absoluto que distinga a los pacientes que pueden recibir warfarina con seguridad de los que no. Las contraindicaciones totales son los antecedentes de no aceptación de la atención médica, circunstancias inalterables que impidan la aceptación, hemorragia activa grave o reciente, y probabilidad de traumatismo grave, como las caídas frecuentes. Sin embargo, en un estudio de pacientes de 65 años o más, se demostró que la propensión a las caídas no es un factor de riesgo importante para tomar la decisión sobre el tratamiento antitrombótico que debe darse (97, 98).

Los pacientes que presentan estas características se excluyen si es posible debido a malas experiencias con el tratamiento de anticoagulación. Aún así, la tasa anual de hemorragia, definida de varias formas, ha variado extensamente entre los receptores de warfarina restantes; esta tasa osciló desde menos del 1% (124) a un 4,2% (129, 130) al año, en pacientes con fibrilación auricular muy seleccionados analizados en los estudios de prevención primaria (61).

Las tasas de hemorragia intracraneal, que es la zona de hemorragia más grave, también varió significativamente, desde un 0,3% a un 1,8% al año. Los factores de riesgo de hemorragia significativa relacionados con el paciente son: edad, enfermedades concomitantes, como insuficiencia renal o hepática, infarto de miocardio reciente, anemia grave, cáncer, insuficiencia cardíaca

congestiva y número de medicaciones administradas simultáneamente (4, 45, 56, 69, 86). Además de estos riesgos de hemorragia en cualquier zona, se han identificado algunos factores relacionados con el paciente, como riesgos de hemorragia intracraneal, mientras el paciente tomaba warfarina: la enfermedad cerebrovascular, como indicación de anticoagulación, hipertensión, y/o leucariosis en la TC. Los factores de riesgo de hemorragia relacionados con el tratamiento establecido son intensidad y variabilidad del control de la anticoagulación.

Aunque los factores relacionados con el paciente generalmente son invariables, los riesgos relacionados con el tratamiento pueden valorarse alcanzando el nivel de intensidad eficaz más bajo y minimizando la variabilidad. Las correlaciones retrospectivas entre las tasas de tromboembolia y hemorragia con la intensidad de anticoagulación conseguida demuestran que los intervalos de INI que se definen convencionalmente, de 2,0-3,0, son seguros y eficaces para los pacientes con FANV.

En estudios prospectivos se encontró que la dosis convencional de warfarina ajustada, con un intervalo de INI de 2,0-3,0, era superior a la dosis fija de baja intensidad de warfarina más aspirina. El nivel máximo de eficacia de INI sigue siendo controvertido: algunos datos indican que pueden conseguirse alguna mejoría por debajo de un INI de 1,6. La variabilidad podría reducirse usando como control el INI en vez del tiempo de protrombina.

Se han comparado cuantitativamente las distintas opciones de tratamiento, en función de los resultados en cuanto a calidad de vida y/o del gasto en dólares. Estos modelos han analizado los datos publicados y han extraído conclusiones sobre la utilidad de los diferentes tratamientos o resultados. En general, el tratamiento con warfarina parece ser más eficaz en pacientes con mayor riesgo de tromboembolia, descendiendo la utilidad al descender el riesgo, lo que infravalora la estratificación del riesgo. Mediante investigación de las preferencias de los pacientes, se ha comprobado que hay mucha variabilidad, ya que los pacientes con valores de FA diferentes tienen resultados diferentes y perciben de forma diferente los tratamientos, lo que indica que las conclusiones extraídas de estos análisis pueden ser distintos en cada persona.

### Estratificación del riesgo y tratamiento en la prevención secundaria del accidente cerebrovascular

Una de las prioridades médicas y precoces después del accidente cerebrovascular es la determinación del mecanismo del mismo. En los pacientes con fibrilación auricular se determina el motivo después de considerar las características clínicas del accidente cerebrovascular en sí y la exclusión de otros mecanismos. Se ha examinado la utilidad de las imágenes cerebrales y de las características clínicas para definir un accidente cerebrovascular cardioembólico mediante la correlación de aquellas con la presencia de fuentes cardíacas potenciales de embolia. Hay algunas características históricas, resultados neurológicos y características de las técnicas de imagen que indican el origen embólico del accidente cerebrovascular (ver apartados anteriores).

En un tercio de los pacientes con FA y accidente cerebrovascular se encuentran pruebas que indican la existencia de un mecanismo adicional. Se encuentra estenosis de la carótida ipsilateral en un 11% y síndromes lacunares en un 13%. Debe administrarse profilaxis secundaria para cada uno de los mecanismos descubiertos. La prioridad dependerá del juicio clínico. Se ha estudiado la eficacia de la electrocardiografía para detectar episodios ocultos de FA en pacientes con accidente cerebrovascular que se presentan con un ritmo sinusal normal y sin antecedentes de arritmia. Se encontró FA intermitente en 17 (1%) de 1.661 pacientes con accidentes cerebrovasculares. Por tanto, el rendimiento de esta prueba es escaso. Una actitud razonable es realizar esta prueba a los pacientes con características de accidente cerebrovascular que indiquen cardioembolia. En estas circunstancias puede suscitarse la duda de que la arritmia sea la causa o el efecto del accidente cerebrovascular, cuando se detecta por primera vez. Sin embargo, el hecho de que la FA generalmente continúe o recurra indica que no es un fenómeno reflejo temporal en la mayoría de los casos (73). Se desconoce si la ecocardiografía transesofágica (ETE) es útil en general en pacientes con accidente cerebrovascular con FA conocida previamente (122, 143). Se desconoce si las observaciones de la ETE pueden añadirse a los factores de riesgo clínico de accidente cerebrovascular; algunos consideran que el valor estratificante de la ETE está superado en estas

circunstancias por el accidente cerebrovascular en sí, que es el más potente de todos los factores de riesgo de tromboembolia futura.

Algunas cuestiones especiales, por ejemplo, el tiempo de la cardioversión para diferenciar los mecanismos cardioembólicos de los no cardioembólicos, sin embargo, pueden exigir que se realicen técnicas de imagen cardíacas (26, 30).

Actualmente, no se recomienda el desarrollo sistemático de ETE para seleccionar a los pacientes con FANV que deben someterse a tratamiento antitrombótico a largo plazo, pero todavía no se ha escrito la última palabra sobre este tema tan controvertido.

### Tratamiento antitrombótico agudo después de un accidente cerebrovascular

Como se ha indicado, el antecedente de un accidente cerebrovascular eleva el riesgo anual de recurrencia a un 7,2-20%, por esto, hay un acuerdo casi total sobre la importancia de la warfarina en la prevención secundaria. Sin embargo, la administración de heparina mientras se establece la anticoagulación con warfarina es un tema controvertido desde hace muchos años. Se ha debatido el riesgo comparativo de hemorragia sintomática en el infarto original si se administra tratamiento anticoagulante frente a la de la recurrencia precoz de la cardioembolia si no se realiza anticoagulación. Se ha calculado que la tasa de hemorragia espontánea sintomática en infartos no seleccionados por el mecanismo isquémico está por debajo del 1% (24). La tasa no fue significativamente alta en pacientes con FA y accidente cerebrovascular agudo en el Estudio Internacional de Accidentes Cerebrovasculares (70). En el mismo estudio, el comienzo del tratamiento con heparina subcutánea en dosis baja o media en las primeras 48 horas reducía la tasa de repetición de los accidentes cerebrovasculares isquémicos de un 4,9 a un 2,8% en las dos primeras semanas, pero aumentaba la tasa de hemorragia intracraneal sintomática en el infarto original desde 0,4 a 2,1%, no rindiendo beneficios netos.

En función de estos datos, actualmente no hay indicaciones neurológicas para administrar dosis completas de heparina con el objetivo de aumentar los parámetros de coagulación a 1,5-2,0 u otro antitrombótico parenteral para la anticoagulación a largo plazo. Recientemente, se

han publicado opiniones distintas sobre este tema, con argumentos a favor y en contra del uso de la heparina (57, 117). Está indicada una dosis baja de heparina para la prevención de la trombosis de venas profundas en pacientes paralizados o encamados (60).

### RECUPERACIÓN DEL RITMO SINUSAL PARA EVITAR EL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

En función de las consideraciones fisiopatológicas, la recuperación y mantenimiento de la contracción auricular debería, lógicamente, reducir el riesgo tromboembólico. Esta ventaja potencial se utiliza principalmente para tomar las decisiones necesarias para intentar la cardioversión en pacientes con FA; sin embargo, no está claro cómo el mantenimiento eficaz del ritmo sinusal reduce el riesgo tromboembólico en pacientes con FA. Es frecuente la recaída de la FA, incluso con una cardioversión satisfactoria. También existen dudas sobre si la cardioversión satisfactoria descarta la necesidad de anticoagulación (140, 141). Se recomienda la cardioversión inmediata con corriente directa en personas con FA asociada con infarto de miocardio agudo, dolor torácico por isquemia de miocardio, hipotensión, insuficiencia cardíaca grave o síncope. Se deben administrar, por vía intravenosa, verapamilo, diltiazem o un b-bloqueante, si se produce una frecuencia ventricular rápida en reposo o durante el ejercicio, a pesar de recibir digoxina (5, 23).

No hay datos empíricos suficientes sobre los efectos que ejercen los dispositivos implantables para desfibrilación auricular o aurículo-ventricular en la reducción del accidente cerebrovascular en pacientes con FA (71).

### ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO GENERAL Y RECOMENDACIONES

La estimación del riesgo de accidente cerebrovascular inherente a cada paciente con fibrilación auricular es un paso importante en la estrategia terapéutica antitrombótica. Este proceso identifica a aquellos pacientes que podrían mejorar potencialmente y a los que no. En la Tabla 3 se muestran cuatro esquemas de estratificación que se han propuesto para predecir el riesgo de accidente cerebrovascular, basados en el análisis de pacientes con FA seguidos prospectivamente en estudios clínicos.

Aunque los criterios se solapan, las diferencias entre estos esquemas de estratificación, generalmente, suscitan dilemas sobre el tratamiento que debe darse a cada paciente individual. Por ejemplo, los hombres mayores de 75 años de edad, sin hipertensión ni accidente cerebrovascular previo, tienen una tasa observada de accidente cerebrovascular del 1,5% al año (95% IC=0,4-3,2%) y se clasificaron en el grupo de bajo riesgo, según el esquema seguido en el análisis exploratorio SPAF de 1999, mientras que los pacientes mayores de 75 años de edad con FA se consideran con alto riesgo en otros dos esquemas (10, 88). El acuerdo sobre los detalles de la estratificación indudablemente cambiará cuando existan más datos y experiencia práctica. En función de las pruebas de que disponemos actualmente, el consenso del Colegio Americano de Especialistas del Tórax y los criterios del estudio SPAF parecen ser las pautas más recomendables para la práctica clínica actual.

En la Tabla 4 se muestra la tasa anual de accidentes cerebrovasculares con aspirina, en pacientes con FA con diferentes categorías de riesgo, y las tasas de reducción del accidente cerebrovascular por warfarina en comparación con la aspirina.

Las recomendaciones de la Academia Americana de Neurología publicadas en 1998 (115) son las siguientes:

*Estándar:* Los pacientes con FA deberían ser considerados para someterse a tratamiento de anticoagulación, debido a la eficacia clara de este tratamiento para la prevención de los accidentes cerebrovasculares y a su bajo riesgo de hemorragia, cuando se controla adecuadamente el INI.

*Pautas:* En pacientes de 75 años o menos con FA, que tienen un riesgo elevado de sufrir un accidente cerebrovascular (de acuerdo con el esquema de estratificación del riesgo) y son candidatos seguros para la anticoagulación, se recomienda tratamiento con warfarina y un objetivo de INI de 2,5 (intervalo 2,0-3,0).

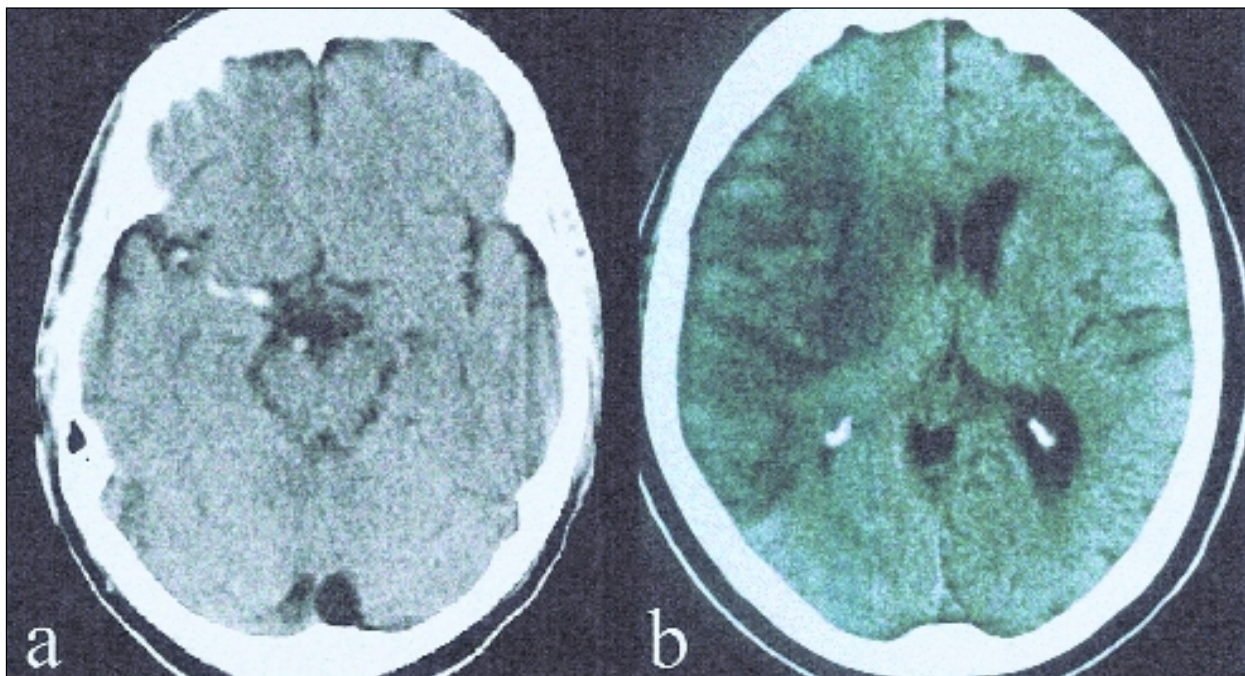
*Opción:* En pacientes mayores de 75 años puede ser aceptable un INI más bajo de 2,0 (intervalo 1,6-2,5) para minimizar el riesgo de hemorragia. Sin embargo, puesto que no se demostró separadamente que esta anticoagulación de intensidad más baja sea eficaz en pacientes de alto riesgo con FA, en estos pacientes se recomienda como alternativa un INI mayor de 2,5 (intervalo 2,0-3,0), independientemente de la edad. En pacientes con FA que no pueden recibir anticoagulantes

TABLA 3. Esquemas de estratificación del riesgo para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con FANV

Estudio, año, n.º de referencia	Criterios de riesgo alto	Criterios de riesgo moderado	Criterios de riesgo bajo
Pacientes no tratados Fibrilación auricular Investigadores 1994 (8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &lt; 65 años</li> <li>• Hipertensión</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Accidente cerebrovascular o AIT previo</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &lt; 65 años</li> <li>• Sin criterios de alto riesgo</li> </ul>
Pacientes no tratados Lapaucis et al.: (Acuerdo del Colegio Americano de Especialistas del Tórax, 1998 (88))	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &gt; 75 años</li> <li>• Hipertensión</li> <li>• Accidente cerebrovascular o AIT previo</li> <li>• Disfunción del ventrículo izquierdo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad 65-75 años</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Coronariopatía</li> <li>• Tirotoxicosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &lt; 65 años</li> <li>• Sin factores de riesgo</li> </ul>
Pacientes tratados con aspirina: SPAF III, 1995 (133)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres &gt; 75 años</li> <li>• Presión arterial sistólica &gt; 160 mmHg</li> <li>• Accidente cerebrovascular o AIT previo</li> <li>• Disfunción del ventrículo izquierdo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión</li> <li>• Sin criterios de alto riesgo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin hipertensión</li> <li>• Sin criterios de algo riesgo</li> </ul>
Pacientes tratados con aspirina: análisis de exploración SPAF (62)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres &gt; 75 años</li> <li>• Presión arterial sistólica &gt; 160 mmHg</li> <li>• Hipertensión + edad &gt; 75 años</li> <li>• Accidente cerebrovascular o AIT previo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión y edad &lt; 75 años</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Sin criterios de alto riesgo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin criterios de riesgo alto o moderado</li> </ul>

TABLA 4. Efectos de la estratificación del riesgo sobre la reducción de los accidentes cerebrovasculares con warfarina y con aspirina en pacientes con FA

Estratificación del riesgo	Tasa anual de accidentes cerebrovasculares con aspirina	Tratamiento con warfarina en vez de aspirina	
		Número de pacientes que deben tratarse durante un año para evitar un accidente cerebrovascular	Número de accidentes cerebrovasculares evitados al año por cada 1.000 personas que reciben warfarina
	%		Número
Prevención primaria			
Riesgo bajo	1	250	4
Riesgo moderado	3	83	12
Riesgo algo	6	42	24
Prevención secundaria	10	25	40



**FIG. 1.** (a) atenuación hiperdensa del segmento M1 de la arteria cerebral media (ACM), que demuestra la presencia del émbolo cardiogénico con FA (flecha) seis horas después del comienzo del accidente cerebrovascular. (b) Infarto del territorio de la ACM con pocos puntos hemorrágicos 24 horas después del comienzo del accidente cerebrovascular.

o en aquellos que tienen bajo riesgo de accidente cerebrovascular (según el esquema de estratificación), se recomiendan 325 mg al día de aspirina. Sin embargo, no se ha establecido la eficacia de la aspirina para este subgrupo específico de pacientes con FA en los estudios clínicos.

En pacientes con FA que tienen un riesgo moderado de accidente cerebrovascular, para elegir warfarina o aspirina se debería considerar individualmente el riesgo de hemorragia de cada paciente durante la anticoagulación y deberían, también, considerarse las preferencias del paciente.

#### ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA PREVENCIÓN ANTITROMBÓTICA DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN PACIENTES CON FA

La aplicación del conocimiento actual sobre el papel de la FA en el accidente cerebrovascular y la eficacia de los tratamientos antitrombóticos han avanzado muy lentamente en la práctica actual y la aplicación del progreso científico a la práctica clínica se ha quedado muy retrasada (121, 123). En las últimas revisiones se demuestra que las actitudes actuales sobre el tratamiento dependen significativamente del riesgo percibido de la anticoagulación, particularmente en los ancianos (12). En

las revisiones realizadas sobre la práctica actual se ha demostrado que muchos pacientes no están recibiendo una prevención adecuada del accidente cerebrovascular, según las pautas actuales. Por ejemplo, menos de la mitad de los pacientes con FA seleccionables para anticoagulación están recibiendo warfarina. Los pacientes ancianos con FA del ámbito rural reciben menos tratamiento antitrombótico que los pacientes urbanos, a pesar de tener un perfil del riesgo igualmente alto y menos contraindicaciones relativas (83). Los médicos de Atención Primaria prescriben menos tratamiento antitrombótico que los cardiólogos, lo cual es una de las razones de la infrautilización del tratamiento (47). En un estudio se confirmó que entre los pacientes atendidos por un médico generalista predominan los pacientes que cumplen los criterios de exclusión, según los estudios aleatorios. Sin embargo, podría demostrarse que el efecto beneficioso del tratamiento anticoagulante con warfarina para prevenir el accidente cerebrovascular en pacientes con FA, en marcos prácticos, es equivalente al de los estudios aleatorios, aunque estos pacientes eran mayores y estaban más enfermos (22, 104). Debemos destacar que actualmente disponemos de instrumentos que permiten conseguir mejoras, aumentando la educación sobre la prevención de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Amarencu P, Cohen A, Hommel M, Bousser M. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke (Letter). *N Engl J Med* 1995; 332: 1237-8.
2. Amarencu P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994; 331: 1474-9.
3. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Gutstein M. Risk factors for new thromboembolic stroke in patients > or = 62 years of age with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 119-21.
4. Aronow WS, Gutstein H, Hsieh FY. Risk factors for thromboembolic stroke in elderly patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 366-7.
5. Aronow WS. Management of the older person with atrial fibrillation. *J Am Geriatr Soc* 1999; 7: 740-8.
6. Asakura H, Hifumi S, Jokaji H, Saito M, Kumabashiri I, Uotami C, et al. Prothrombin fragment F1 + 2 and thrombin-antithrombin III complex are useful markers of the hypercoagulable state in atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3: 469-73.
7. Asinger RW, Koehler J, Pearce LA, Zabalgoitia M, Blackshear JL, Fenster PE, et al. Pathophysiologic correlates in nonvalvular atrial fibrillation: Spontaneous echo-contrast. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 1088-96.
8. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57.
9. Atrial Fibrillation Investigators. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation: analysis of pooled data from 3 randomized trials. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1237-40.
10. Atrial Fibrillation Investigators. Echocardiographic risk stratification in atrial fibrillation: combined results from BAATAF, SPAF I, and SPINAF. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1316-20.
11. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-44.
12. Beyth RJ, Antani MR, Covinsky KE, et al. Why isn't warfarin prescribed to patients with nonrheumatic atrial fibrillation? *J Gen Intern Med* 1996; 11: 721-8.
13. Blackshear JL, Pearce LA, Asinger RW, Dittrich HC, Goldman N, Zabalgoitia M, et al. Mitral regurgitation associated with reduced thromboembolic events in high-risk patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *Am J Cardiol* 1993; 72: 840-3.
14. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Labovitz A, Asinger RW, et al. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. *Stroke* 1999; 30: 834-40.
15. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, Kappenberg L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: The Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990; 40: 1046-50.
16. Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, Despland P-A, Van Melle G, Kappenberg L for the Lausanne Stroke Registry Group. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction-clinical consequences and vascular concomitants: The Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1991; 41: 855-9.
17. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow up in the Framingham Study. *JAMA* 1985; 254: 3449-53.
18. Britton M, Gustafsson C. Nonrheumatic atrial fibrillation as a risk factor for stroke. *Stroke* 1985; 16: 182-8.
19. Brown J, Sadler DB. Left atrial thrombi in non-rheumatic atrial fibrillation: Assessment of prevalence by transesophageal echocardiography. *Int J Card Imaging* 1993; 9: 65-72.
20. Bussey HI, Force RW, Bianco TM, Leonard AD. Reliance on prothrombin time ratios causes significant errors in anticoagulation therapy. *Arch Intern Med* 1992; 152: 278-82.
21. Caplan LR, Hier DB, D'Cruz I. Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry. *Stroke* 1983; 14: 530-6.
22. Caro JJ, Flegel KM, Orejuela ME, Kelley HE, Speckman JL, Migliaccio-Walle K. Anticoagulant prophylaxis against stroke in atrial fibrillation: effectiveness in actual practice. *CMAJ* 1999; 161: 493-7.
23. Catherwood E, Fitzpatrick WD, Greenberg ML, Holzberger PT, Malenka DJ, Gerling BR, et al. Cost-effectiveness of cardioversion and antiarrhythmic therapy in nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 625-36.
24. Cerebral Embolism Study Group. Cardioembolic stroke, early anticoagulation, and brain hemorrhage. *Arch Intern Med* 1987; 147: 636-40.
25. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C for the CAFA Study Coinvestigators. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-55.
26. Corrado G, Tadeo G, Beretta S, Tagliagambe LM, Manzillo GF, Spata M, et al. Atrial thrombi resolution after prolonged anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Chest* 1999; 115: 140-3.
27. Cushman M, Psaty OM, Macy E, Bovill EG, Cornell ES, Kuller LH, et al. Correlates of thrombin markers in an elderly cohort free of clinical cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1163-9.
28. Davila-Roman VG, Murphy SF, Nickerson NJ, Kouchoukos NT, Schechtman KB, Barzilai B. Atherosclerosis of the ascending aorta is an independent predictor of long-term neurologic events and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1308-16.
29. Diener HC, Lowenthal A. Antiplatelet therapy to prevent stroke: risk of brain hemorrhage and efficacy in atrial fibrillation-reply [letter]. *J Neurol Sci* 1997; 153: 112.
30. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, McBride R, Webel R, Zabalgoitia M, et al. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Am Heart J* 1999; 137: 494-9.
31. D'Olhaberriague L, Hernández-Vidal A, Molina L, et al. A prospective study of atrial fibrillation and stroke. *Stroke* 1989; 20: 1648-52.
32. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-62.
33. EAFT Study Group. Silent brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation. *Neurology* 1996; 46: 159-65.
34. 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.
35. Evans W, Swann P. Lone auricular fibrillation. *Br Heart J* 1954; 16: 189-94.
36. Ezekowitz MD, Levine JA. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 1999; 281: 1830-5.

37. Ezekowitz MO, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-12.
38. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 961-9.
39. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-73.
40. Feinberg WM, Cornell ES, Nightingale SD, Pearce LA, Tracy RP, Hart RG, et al. Relationship between prothrombin in activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke* 1997; 28: 1101-6.
41. Feinberg WM, Kronmal RA, Newman AB, Kraut MA, Bovill EG, Cooper L, et al. Stroke risk in an elderly population with nonvalvular fibrillation. *J Gen Intern Med* 1999; 14: 56-9.
42. Feinberg WM, Pearce LA, Hart RG, Cushman M, Cornell ES, Lip GY, Bovill EG. Markers of thrombin and platelet activity in patients with atrial fibrillation: the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. *Stroke* 1999; 30: 2547-53.
43. Ferrari E, Vidal R, Chevallier T, Baudouy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1317-22.
44. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonell MB, Henikoff JG, White H. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996; 124: 970-9.
45. Fihn SD, McDonell M, Martin D, et al. for the Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group: Risk factors for complications of chronic anticoagulation: A multicenter study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 511-20.
46. Fisher CM. Reducing risks of cerebral embolism. *Geriatrics* 1979; 34: 59-61.
47. Flaker GC, McGowan DJ, Boechler M, Fortune G, Gage B. Under utilization of antithrombotic therapy in elderly rural patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 1999; 137: 307-12.
48. Flegel KM, Henley J. Risk factors for stroke and other embolic events in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1989; 20: 1000-4.
49. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987; 1: 526-9.
50. Friedman GD, Loveland DB, Ehrlich SP Jr. Relationship of stroke to other cardiovascular disease. *Circulation* 1968; 38: 533-41.
51. Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV, Devereux RB, Dustan HP, Ozau V, et al. The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 998-1008.
52. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM for the CHS Collaborative Research Group. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-41.
53. Gage BF, Cardinali AB, Albers GW, Owens DK. Cost-effectiveness of warfarin and aspirin for prophylaxis of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 1995; 274: 1839-45.
54. Gage BF, Cardinali AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1829-36.
- 54a. Gajewski J, Singer RB. Mortality in an insured population with atrial fibrillation. *JAMA* 1981; 245: 1540-4.
55. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabolgoitia M, Asinger RW, Safford R, et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: reduced flow velocity in left atrial appendage. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 1080-7.
56. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention in Reversible Ischemia (SPIRIT) and European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Groups. *Neurology* 1999; 53: 1319-27.
57. Grau AJ, Hacke W. Is there still a role for intravenous heparin in acute stroke? Yes. *Arch Neurol* 1999; 56: 1159-60.
58. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Mini-dose warfarin and aspirin in atrial fibrillation. Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation Study (AFASAK-2). *Arch Intern Med* 1998; 158: 1513-21.
59. Gustafsson C, Blomback M, Britton M, Hamsten A, Svensson J. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 1990; 21: 47-51.
60. Harenberg J, Weuster B, Pfitzer M, et al. Prophylaxis of embolic events in patients with atrial fibrillation using low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19: 116-21.
61. 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.
62. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999; 131: 688-95.
63. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RL, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol*. [in press].
64. Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Neurology* 1998; 51: 671-3.
65. Hart RG. Intensity of anticoagulation to prevent stroke in patients with atrial fibrillation [Letter]. *Ann Intern Med* 1998; 128: 408.
66. Hinton RC, Kistler P, Fallon JR, Friedlich AL, Fisher CM. Influence of etiology of atrial fibrillation on incidence of systemic embolism. *Am J Cardiol* 1977; 40: 509-13.
67. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
68. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335: 540-6.
69. Hylek S, Singer E. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120: 897-902.
70. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-81.
71. Jones EF, Kalman KM, Calafiore P, Tonkin AM, Donnan GA. Proximal aortic atheroma. An independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 1995; 26: 218-24.

72. Jung W, Wolpert C, Esmailzadeh B, Spehl S, Herwig S, Schumacher B, Lewalter T, Omran H, Schimpf R, Vahlaus C, Welz A, Luderitz B. Clinical Experience with Implantable Atrial and Combined Atrioventricular Defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4 Suppl 1: 185-95.
73. Kaarisalo MM, Immonen-Raiha P, Marttila RJ, et al. Atrial fibrillation in older stroke patients: Association with recurrence and mortality after first ischemic stroke. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1297-301.
74. Kahn SR, Solymoss S, Flegel KM. Increased tissue plasminogen activator levels in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Can Med Assoc J* 1997; 157: 685-9.
75. Kahn SR, Solymoss S, Flegel KM. Nonvalvular atrial fibrillation: evidence for a prothrombotic state. *Can Med Assoc J* 1997; 157: 673-81.
76. Kalra L, Pérez I, Melbourn A. Risk assessment and anticoagulation for primary stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke* 1999; 30: 1218-822.
77. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-22.
78. Kittner SJ, Sharkness CM, Price TR, et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINCDS Stroke Data Bank: Historical features. *Neurology* 1990; 40: 281-4.
79. Kittner SJ, Sharkness CM, Sloan MA, et al. Features on initial computed tomography scan of infarcts with a cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank. *Stroke* 1992; 23: 1748-51.
80. Kittner SJ, Sharkness CM, Sloan MA, et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank: Neurologic examination. *Neurology* 1992; 42: 299-302.
81. Koefoed BG, Petersen P. Oral anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation. *J Intern Med* 1999; 245: 375-81.
82. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, von Stockert TR. A prospective community-based study of stroke in Germany the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 1998; 29: 2501-6.
- 82a. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation: a population based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317: 669-74.
83. Korvey PR, Marinchak RA, Rials SJ, Heaney S, Bharucha DB. Atrial fibrillation trials: will they teach us what we need to know? *Am J Cardiol* 1998; 82: 86N-91N.
84. Koudstaal PJ. Stroke prevention: which drugs to use and when? *J Neurol* 1999; 246: 753-7.
85. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba follow-up study. *Am J Med* 1995; 98: 476-84.
86. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: Incidence and prediction by factors known at the start of out patient therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144-52.
87. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn M, Feinberg W, Jacobson A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1995; 108 (suppl): 352s-359s.
88. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn MI, Jacobsen AK, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998; 114 (suppl 5): 79-89.
89. Lavv S, Stern S, Melamed E, Cooper G, Keren A, Levv P. Effect of chronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow. *Stroke* 1980; 11: 35-8.
90. Leung DYC, Black IW, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 755-62.
91. Lin H-J, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation: The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27: 1760-4.
92. Lin H-J, Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, D'Agostino RB. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1995; 26: 1527-30.
93. Lip GYH, Lowe GDO, Rumley A, Dunn FG. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: Effects of warfarin treatment. *Br Heart J* 1995; 73: 527-33.
94. Lip GYH, Rumley A, Dunn FG, Lowe GD. Plasma fibrinogen and fibrin D-dimer levels in patients with atrial fibrillation: effects of cardioversion to sinus rhythm. *Int J Cardiol* 1995; 51: 245-51.
95. Manning WJ, Silverman DI, Waksmanski CA, Oettgen P, Douglas PS. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2193-7.
96. Manning WJ, Douglas PS. Transesophageal echocardiography and atrial fibrillation: added value or expensive toy? (Editorial). *Ann Intern Med* 1998; 128: 685-7.
97. Man-Song-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999; 159: 677-85.
98. Mathiesen T, Benediktsdottir K, Johnsson H, Lindquist M, von Hoist H. Intracranial traumatic and non-traumatic haemorrhagic complications of warfarin treatment. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 208-214.
99. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, Feinberg WM, Hart RG, Anderson DC on behalf of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: Effect of aspirin according to stroke mechanism. *Neurology* 1993; 43: 32-36.
100. Minematsu K, Yasaka M, Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective, randomized, multicenter trial [Abstract]. *Stroke* 1999; 30: 241.
101. Mitusch R, Lange V, Stierle U, Maurer B, Sheikhzadeh A. Transesophageal echocardiographic determinants of embolism in nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Card Imaging* 1995; 11: 27-34.
102. Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, et al. for the SIFA Investigators. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1997; 28: 1015-21.
103. Moulton AW, Singer DE, Haas JS. Risk factors for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med* 1991; 91: 156-61.
104. Oswald N, Bateman H. Applying research evidence to individuals in primary care: a study using non-rheumatic atrial fibrillation. *Fam Pract* 1999; 16: 414-9.
105. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet* 1989; 1: 175-9.
106. Petersen P, Godtfredsen J. Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke* 1986; 17: 622-6.
107. Petersen P, Kastrup J, Helweg-Larsen S, Boysen G, Godtfredsen J. Risk factors for thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. *Arch Intern Med* 1990; 150: 819-21.

108. Petersen P, Kastrup J, Videbaek R, Boysen G. Cerebral blood flow before and after cardioversion of atrial fibrillation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 422-5.
109. Podrid PJ. Atrial fibrillation in the elderly. *Cardiol Clin* 1999; 17: 173-88.
110. Pongratz G, Brandt-Pohlmann M, Henneke KH, Pohle C, Zink D, Gehling G, et al. Platelet activation in embolic and preembolic status of patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Chest* 1997; 111: 929-33.
111. Presti CF, Hart RG. Thyrotoxicosis, atrial fibrillation, and embolism, revisited. *Am Heart J* 1989; 117: 976-7.
112. Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation: a statement for health care professionals from the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology. American Heart Association. *Circulation* 1996; 93: 1262-77.
113. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455-61.
114. Ramirez-Lassepas M, Cipolle RJ, Bjork RJ, et al. Can embolic stroke be diagnosed on the basis of neurologic clinical criteria? *Arch Neurol* 1987; 44: 87-9.
115. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: Practice Parameter. Stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 1998; 51: 671-3.
116. Roy D, Marchand E, Gagne P, Chabot M, Cartier R. Usefulness of anticoagulant therapy in the prevention of embolic complications of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1986; 112: 1139-43.
117. Sandercock P. Is there still a role for intravenous heparin in acute stroke? No. *Arch Neurol* 1999; 56: 1160-1.
118. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507-13.
119. Selzer A. Atrial fibrillation, revisited. *N Engl J Med* 1982; 306: 1044-5.
120. Sohara H, Amitani S, Kurose M, Miyakara K. Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 106-12.
121. Stafford RS, Singer DE. National patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2537-41.
122. Stollberger C, Chnupa P, Kronik G, Brainin M, Finsterer J, Schneider B, et al. Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. ELAT Study Group. Embolism in Left Atrial Thrombi. *Ann Intern Med* 1998; 128: 630-8.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
127. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose 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.
128. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992; 116: 1-5.
129. 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.
130. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation: The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 409-16.
131. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Committee on Echocardiography: Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128: 639-47.
132. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992; 116: 6-12.
133. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Prospective identification of 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.
134. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 147-7.
135. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. *Circulation* 1991; 84: 527-39.
136. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42: 857-65.
137. Tohgi H, Tajima T, Konno T, Towada S, Kamata A, Yamazaki M. The risk of cerebral infarction in nonvalvular atrial fibrillation: Effects of age, hypertension and antihypertensive treatment. *Eur Neurol* 1991; 31: 126-30.
138. Tsai L-M, Chen J-H, Fang C-J, Lin L-J, Kwan C-M. Clinical implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992; 70: 327-31.
139. Tsai LM, Lin U, Teng JK, Chen JH. Prevalence and clinical significance of left atrial thrombus in nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1997; 58: 163-9.
140. Van Gelder IC, Crijns HJ, Blanksma PK, Landsman ML, Posma JL, Van Den Berg MP, et al. Time course of hemodynamic changes and improvement of exercise tolerance after cardioversion of chronic atrial fibrillation unassociated with cardiac valve disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 560-6.
141. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, Bruggemann J, De Kam PJ, Gosselink AT, et al. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2585-92.
142. Van Latum JC, Koudstaal PJ, Venables GS, van Giin J, Kappelle LJ, Algra A for the European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Predictors of major vascular events in patients with a transient ischemic attack or minor ischemic stroke and with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1995; 16: 801-6.

143. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 89: 724-30.
144. Vingerhoets F, Bogouslavsky J, Regli F, Van Melle G. Atrial fibrillation after acute stroke. *Stroke* 1993; 24: 26-30.
145. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
146. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1561-4.
147. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978; 28: 973-7.
148. Wolf PA, Kannel WB, McGee DL. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1983; 14: 664-7.
149. Yamanouchi H, Mizutani T, Matsushita S, Esaki Y. Paroxysmal atrial fibrillation: High frequency of embolic brain infarction in elderly autopsy patients. *Neurology* 1997; 49: 1691-4.
150. Yoshida M, Nakamura Y, Higashikawa M, Kinoshita M. Predictors of ischemic stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1996; 56: 61-70.
151. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1622-6.