

# Arritmias y anticoagulación

Guillermo Mora Pabón, MD.

## Introducción

Para establecer la relación entre arritmias cardíacas y anticoagulación se debe entender que la hemostasis es un proceso fisiológico que mantiene la sangre en forma de fluido dentro del aparato circulatorio. Este estado es el resultado del balance entre un sistema que favorece la formación de trombos (cascada de la coagulación) y otros que la impiden (mecanismos anticoagulantes) o que disuelven los trombos ya formados (sistema fibrinolítico) (1).

Los mecanismos subyacentes a un estado trombótico se resumen en la clásica tríada de Virchow, descrita hace casi 150 años, y que incluye estasis sanguínea, daño endotelial y alteración en el balance de los factores procoagulantes y anticoagulantes (1). El mecanismo más común, aunque no el único, para que las arritmias favorezcan estados trombóticos es la presencia de estasis sanguínea. Este fenómeno se produce en las cavidades cardíacas cuando éstas pierden su capacidad de contraerse eficientemente, lo cual es evidente en casos de fibrilación o *flutter*, ya sea auricular o ventricular. En caso de fibrilación o *flutter* ventricular el paro cardíaco hace que el efecto trombótico no sea apreciable. Por ello, este capítulo estará circunscrito al efecto de fibrilación y *flutter* auricular en trombosis, ya que en otras arritmias no se ha demostrado tal relación.

## Fibrilación auricular

### Epidemiología

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca sostenida más común; afecta al 0,4% de la población general (2), con aumento de la prevalencia en la medida que aumenta la edad de la población estudiada llegando casi al 15% en mayores de 75 años (3).

La fibrilación auricular es un predictor independiente de mortalidad y enfermedad cerebrovascular. El estudio MESA encontró que en pacientes con fibrilación auricular el riesgo de mortalidad era 2,5 veces mayor que en pacientes sin ella (4). El riesgo de enfermedad cerebrovascular fue de 5,6 veces en los pacientes con fibrilación auricular evaluados en la cohorte de Framingham (5). Además, hasta un 20% de enfermedad cerebrovascular isquémica ocurre en pacientes con fibrilación auricular (6). Cada vez es mayor el porcentaje de enfermedad cerebrovascular directamente atribuible a fibrilación auricular en la medida que la edad aumenta; éste es cercano al 25% en pacientes entre

80 y 89 años (7). La cardiopatía subyacente parece cambiar el riesgo de desarrollar enfermedad cerebrovascular; la estenosis mitral reumática y la fibrilación auricular tienen un riesgo 18 veces más alto que en pacientes sin fibrilación auricular (8). El riesgo fue menor en pacientes con fibrilación auricular sin enfermedad reumática, aunque seis veces mayor que en pacientes en ritmo sinusal (8). En el brazo de placebo de estudios aleatorizados de terapia antitrombótica en pacientes con fibrilación auricular, se ha encontrado 9,4% de eventos vasculares, de los cuales dos terceras partes corresponden a enfermedad cerebrovascular (9). Un dato muy importante es que no hay diferencia en el riesgo de trombosis entre fibrilación auricular permanente y fibrilación auricular paroxística (10). Existen, además, indicios que sugieren que la enfermedad cerebrovascular relacionada con fibrilación auricular, produce cuadros más severos y discapacitantes (8).

### **Fisiopatología**

Los trombos asociados con fibrilación auricular se originan predominantemente en la auriculilla izquierda y su presencia es más común en pacientes que han desarrollado enfermedad cerebrovascular isquémica (11). La pérdida de la función mecánica organizada que se ve en la fibrilación auricular, se traduce en disminución en las velocidades de flujo en la auriculilla izquierda, con formación de contraste espontáneo (en el ecocardiograma transesofágico), trombos y eventos embólicos (12).

Aunque la presencia de estasis sanguínea es el principal factor, se han detectado algunas alteraciones en los factores de coagulación, como aumento de los niveles de factor de Von Willebrand y de marcadores de coagulación y activación plaquetaria (13) que pueden reflejar estados hipercoagulables sistémicos. También se ha encontrado un estado de coagulopatía regional en el cual aumentan los niveles de fibrinopéptido A, complejo trombina/antitrombina III y fragmento F 1.2 de la protrombina en la aurícula izquierda con respecto a la aurícula derecha (14).

### **Terapia antitrombótica y fibrilación auricular**

La primera experiencia de terapia antitrombótica y fibrilación auricular en prevención primaria, se relacionó

con pacientes con estenosis mitral. Dado el impresionante riesgo de enfermedad cerebrovascular (7), la anticoagulación con warfarina en este grupo de pacientes se aceptó fácilmente.

En la fibrilación auricular no valvular se probó warfarina en varios estudios aleatorizados como SPAF (15), BAATAF (16), AFASAK I (17) y SPINAF (18). Un meta-análisis de estos estudios demostró que la anticoagulación con warfarina redujo el riesgo relativo en 61% (IC 47% a 75%) (19). En la mayoría de estos estudios la meta de la anticoagulación fue llevar el INR entre 2 y 3.

El ácido acetil-salicílico ofrece menor protección contra enfermedad cerebrovascular con reducción del riesgo del 19% (2% a 34%) (19). Se ensayó el uso del ácido acetil-salicílico combinado con warfarina a dosis bajas (manteniendo el INR < 1,5) y se obtuvo poco éxito (29). Por el contrario, el uso del ácido acetil-salicílico y anticoagulación a mayor intensidad, se asocia a mayor riesgo de sangrado (21).

En estudios de prevención secundaria, la warfarina disminuye el riesgo de enfermedad cerebrovascular en un porcentaje similar que en prevención primaria, mientras que el ácido acetil-salicílico lo hace en menor grado (11% vs. 4%) (19).

En resumen, la warfarina disminuye el riesgo de eventos tromboticos en pacientes con fibrilación auricular y el ácido acetil-salicílico lo hace en menor proporción, ya sea en prevención primaria o secundaria.

### **Riesgo de complicaciones tromboembólicas**

No todos los pacientes con fibrilación auricular tienen igual riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas. Por ello, se han propuesto varios esquemas para definir qué pacientes tienen mayor riesgo.

Los investigadores de fibrilación auricular (9) dividen los pacientes en alto y bajo riesgo. Consideran de alto riesgo aquellos con cualquiera de los siguientes factores: mayores de 65 años, hipertensos, con enfermedad coronaria o diabetes. Los pacientes sin estos factores son de bajo riesgo.

El Colegio Americano de Médicos del Tórax (22), clasifica los pacientes en alto, mediano y bajo riesgo. Son factores de alto riesgo cualquiera de los siguientes: edad mayor a 75 años, historia de hipertensión, falla cardíaca o disfunción ventricular izquierda, fracción de eyección ( $FE < 40\%$ ), o presencia de dos o más factores de riesgo intermedio. Son factores de riesgo intermedio: edad entre 65 y 75 años, diabetes, y enfermedad coronaria o hipertiroidismo, y son de bajo riesgo aquellos sin cualquiera de los anteriores factores.

Los investigadores de los estudios SPAF (23) definen como criterio de alto riesgo cualquiera de los siguientes: mujeres mayores de 75 años, presión arterial sistólica mayor de 160 mm Hg y falla cardíaca o disfunción ventricular izquierda asintomática. La hipertensión arterial es un criterio de mediano riesgo y son pacientes de bajo riesgo aquellos que no tengan estos criterios.

La fracción de pacientes de bajo riesgo cambia con estas definiciones, siendo del 11% si se aplica el esquema de los investigadores de fibrilación auricular (9), 23% en la clasificación del Colegio Americano de Médicos del Tórax (22) y 29% de acuerdo con los investigadores del SPAF (25).

Se han realizado estudios que comparan estos criterios los cuales muestran resultados semejantes (24, 25). De acuerdo con estos factores se ha propuesto otro esquema (24) que da puntaje por los factores de riesgo. Se asignan dos puntos por evento isquémico cerebral previo y un punto por hipertensión, diabetes, falla cardíaca o edad mayor a 75 años. Se definen como bajo riesgo puntajes entre 0 y 1, moderado riesgo entre 2 y 3 y alto riesgo mayor o igual a 4.

Se recomienda que si los pacientes son de bajo riesgo el tratamiento sea ácido acetil-salicílico; en los de moderado riesgo hay discrepancia entre los autores si el mejor tratamiento es ácido acetil-salicílico o warfarina. Los pacientes de alto riesgo deben recibir warfarina para llevar a un INR entre 2 y 3.

### Resultados de la anticoagulación en estudios de población

La utilidad de la anticoagulación se ha demostrado en los estudios clínicos en los cuales se trabaja en

condiciones lo más ideales posibles demostrando eficacia. Sin embargo, el resultado en la población general en cuanto a efectividad, en las circunstancias habituales, debe evaluarse.

Los datos de utilización de anticoagulantes en la práctica diaria muestran que se prescriben sólo entre el 15% y el 60% de los pacientes (26, 27). Reportes de estudios en la población general muestran que hay reducción en la incidencia de embolismo, semejante a la de los estudios aleatorizados, pero el control del INR es menor, hay mayor incidencia de sangrados leves y está subutilizada (28, 29).

### ¿Por qué no se usa más ampliamente la anticoagulación oral?

Un factor importante es que los pacientes de la práctica clínica no son iguales a los pacientes de los estudios clínicos. Estos pacientes son más viejos y con comorbilidad que los de los estudios aleatorizados. Aunque esto se traslada en mayor incidencia de sangrado, serán sangrados menores y por ello no debe privarse del uso de anticoagulantes.

Otro factor es la edad, pero por sí misma no es contraindicación de anticoagulación y son los ancianos los que más se benefician en términos absolutos.

### Complicaciones y contraindicaciones de la warfarina

La terapia con warfarina se asocia a mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Uno de los factores determinantes para el sangrado es la intensidad de la anticoagulación; por eso se recomienda mantener el INR entre 2 y 3 (30), con INR un poco más bajos, entre 1,6 y 2,5, en mayores de 75 años. Esta recomendación en ancianos es producto de consenso y no de estudios clínicos. Pacientes con INR por encima de 6 tienen alto riesgo, a corto término, de sangrado mayor (31). El sangrado intracraneal es la complicación más temida y su riesgo aumenta cuando el INR sobrepasa los valores 4 ó 5 (32). Factores que predisponen el aumento del INR incluyen el consumo de medicaciones que potencian la warfarina, el cáncer, la enfermedad diarreica aguda y el aumento en la dosis por parte del paciente (33).

La edad se ha relacionado con aumento de sangrado en algunos estudios (34) pero no en otros (35), aunque sí se

asocia con más sangrados letales o que amenazan la vida (36), posiblemente por menor capacidad de compensar las pérdidas sanguíneas.

La hipertensión también se ha considerado como factor de riesgo de sangrado (34) aunque no de manera concluyente (36); sin embargo, es probable que en quien no se controle la hipertensión haya más problemas con la anticoagulación.

La diabetes se ha reportado como factor de riesgo para complicaciones hemorrágicas en pacientes que reciben warfarina, posiblemente relacionado con comorbilidad vascular y neuropatía (36).

El uso de otros medicamentos se asocia con mayor sangrado; 13% de pacientes con fibrilación auricular reciben únicamente warfarina (36). El mayor riesgo se explica por comorbilidad e interacción de fármacos (Tabla 1).

Otro factor de riesgo de sangrado es el inicio de la terapia porque el INR no es bien controlado, hay frecuen-

tes ajustes de las dosis y falta familiaridad de los pacientes con la warfarina (38).

En la tabla 2 se indican varias contraindicaciones para el uso de warfarina.

### Anticoagulación y cardioversión

En fibrilación auricular el riesgo de formación de trombos parece aumentar si la arritmia persiste por más de 48 horas (39). En estos pacientes se debe evaluar el estado hemodinámico; si hay falla cardíaca, angina o hipotensión sintomática la cardioversión eléctrica es una urgencia y los pacientes deben recibir heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, previo al procedimiento, y seguir al menos por cuatro semanas con anticoagulación oral (39).

En quien se realizará cardioversión electiva, ya sea eléctrica o farmacológica, se pueden utilizar dos estrategias: la convencional es anticoagular al paciente por tres

**Tabla 1**

**INTERACCIÓN DE OTROS FÁRMACOS CON LOS ANTICOAGULANTES ORALES (37)**

#### ALTAMENTE PROBABLE

- Aumentan el efecto de la warfarina: amiodarona, anabolizantes, cimetidina, clofibrato, clotrimazol, eritromicina, fenilbutazona, fluconazol, isoniacida, levotiroxina, metronidazol, miconazol, omeprazol, piroxicam, propafenona, propranolol, y sulfpirazona.
- Disminuyen el efecto de la warfarina: barbitúricos, carbamazepina, clordiasepóxido, colestiramina, corticosteroides, griseofulvina, nafcilina, rifampicina y sucralfate.

#### PROBABLE

- Aumentan el efecto de la warfarina: acetaminofén, ciprofloxacina, dextropropoxifeno, disulfirán, doxiciclina, fenitoína, hidrato de cloral, ibuprofeno, itraconazol, quinidina, simvastatina, tamoxifén y tetraciclina.
- Disminuyen el efecto de la warfarina: dicloxacilina y primidona.

#### POSIBLE

- Aumentan el efecto de la warfarina: ácido acetil-salicílico, alopurinol, atorvastatina, ácido nalidíxico, ácido valproico, benzbromarón, bezafibrato, disopiramida, fenofibrato, fluoruracilo, isofosfamida, ketoprofeno, lovastatina, metolazone, moricisina, norfloxacina, ofloxacina, propoxifeno, sulindac y tolmetín.
- Disminuyen el efecto de la warfarina: azatioprina, ciclosporina, etretinate, metformín y trazodone.

#### DUDOSA (\*)

- Aumentan el efecto de la warfarina: cefamandol, cefazolina, gemfibrozil, glibenclamida, glimepiride, heparina, indometacina, lansoprazol, pantoprazol y sulfametoxasol.
- Disminuyen el efecto de la warfarina: glibenclamida, glimepiride y lanzoprasol.

(\*) Algunos medicamentos pueden aumentar o disminuir el efecto de la warfarina.

Tabla 2

## CONTRAINDICACIONES DE LA WARFARINA

- Discrasia sanguínea	- Síndrome convulsivo
- Sangrado extracraneal en los últimos seis meses	- Síncope
- Trauma con sangrado intenso en el último mes	- Alcoholismo crónico
- Hepatopatía	- Uso de fármacos psicoactivos intravenosos
- Creatinina > 3 mg/dL	- Alergia a la warfarina
- Enfermedad psiquiátrica severa (esquizofrenia, demencia)	- Embarazo o lactancia
- Inadecuada adherencia del paciente	- Enfermedades con esperanza de vida menor a un año
- Hipertensión severa no controlada	

semanas antes del procedimiento y cuatro semanas después de alcanzar el ritmo sinusal. Otra alternativa es realizar ecocardiograma transesofágico y si no se documentan trombos, entonces se inicia heparina intravenosa y se cardiovierte, continuando la anticoagulación con warfarina al menos por cuatro semanas (40). Si el ecocardiograma detecta trombos, se utiliza la estrategia convencional. El uso de anticoagulación posterior a la cardioversión es fundamental ya que en estas primeras semanas la aurícula está aturdida, por lo que su contracción no es eficaz y favorece la estasis sanguínea y la posterior formación de trombos (41).

### Alternativas a la warfarina

Los estudios clínicos sobre la eficacia de la warfarina en la prevención de eventos trombóticos, revelaron que el 20% de los pacientes suspendieron el medicamento en el primer año y medio (42). Además, 14% a 44% de pacientes con fibrilación auricular tienen contraindicaciones para la warfarina (43,44). Por ello no es sorprendente que sólo 16% a 60% de pacientes con fibrilación auricular reciban anticoagulación (26, 27).

Ante esta realidad se han ideado algunas alternativas a la warfarina. Ximelagratán es un inhibidor directo de la trombina que se administra por vía oral e inhibe la trombina de manera más eficaz que la heparina (45). Los estudios SPORTIF III (46) y SPORTIF V, demostraron que ximelagratán es al menos equivalente a warfarina en la prevención de eventos trombóticos y en el desarrollo de

complicaciones hemorrágicas mayores. Hubo menos complicaciones de sangrado menor con ximelagratán y no hay interacción con las comidas.

Otra alternativa al uso de warfarina fue la idea de llevar a los pacientes a ritmo sinusal y creer que no necesitaban anticoagulación crónica. Sin embargo, los estudios AFFIRM (47) y RACE (48) demostraron una alta incidencia de complicaciones embólicas en el grupo que era llevado a ritmo sinusal y en los pacientes que suspendían la anticoagulación, lo que sugiere que los eventos de recurrencia asintomáticos pueden potenciar la formación de trombos.

La cirugía de Maze crea un laberinto en las aurículas para que no se produzca reentrada y desarrollo de fibrilación auricular. Además, remueve las auriculillas, que son fuentes de trombos. Tiene éxito de 80% a 95% y mortalidad de 1%. Los estudios con seguimientos entre 3 y 5 años muestran ausencia de complicaciones trombóticas entre 97% y 100%. Tiene obviamente la desventaja de ser un procedimiento altamente invasivo.

La ablación por catéter para fibrilación auricular y el uso de algoritmos especiales de marcapasos en este grupo de pacientes no ha demostrado disminuir el riesgo de tromboembolismo.

### Flutter auricular

En el *flutter* auricular la contracción auricular es rápida (entre 250 y 350 por minuto), pero más organizada

que en la fibrilación auricular. Aunque inicialmente se consideraba como una arritmia de bajo riesgo, cada vez hay más evidencia que implica mayores eventos tromboembólicos.

Un estudio reciente (51) evaluó un grupo de 59 pacientes con *flutter* auricular en comparación con un grupo control y encontró que en los pacientes con arritmia 32% desarrollaban eventos cerebrovasculares durante un seguimiento promedio de diez años. Igualmente, encontró que 56% de pacientes desarrollaban fibrilación auricular en los siguientes cinco años, siendo además asintomática en la mayoría de casos.

Otro estudio encontró que 7% de pacientes con *flutter* desarrollaban eventos embólicos aunque se hizo un seguimiento de sólo veintiseis meses (52).

De modo que con la evidencia actual, las recomendaciones de anticoagulación de fibrilación auricular se deben extrapolar a los pacientes con *flutter* auricular.

## Conclusiones

La fibrilación auricular y el *flutter* auricular son arritmias cardíacas que se relacionan con fenómenos trombóticos. En los pacientes con estas patologías se debe evaluar el riesgo por algunos de los sistemas conocidos. Los pacientes de bajo riesgo deben recibir ácido acetil-salicílico oral y los de alto riesgo, warfarina, para llevar el INR entre 2 y 3. En el grupo de riesgo intermedio hay discrepancia en cuál es el mejor tratamiento entre ácido acetil-salicílico y warfarina.

## Bibliografía

- Rosemberg R, Aird W. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Eng J Med* 1999; 340: 1555-64.
- Ostranderlrd JR, Brandt RL, Kjelsberg M, Eppstein FH. Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community, Te cumshed, Michigan. *Circulation* 1965; 31: 888-98.
- Kannel W, Abbott RD, Savage AD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham study. *N Eng J Med* 1982; 306: 1018-22.
- Vidaillet H, Granada JF, Chyou et al. A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Med* 2002; 113: 365-70.
- Wolf P, D'Agostino R, Belanger A et al. Probality of stroke: a risk profile from the Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 312-8.
- Nishide M, Irino T, Gotoh M et al. Cardiac abnormalities in ischemic cerebrovascular disease studied by two-dimensional echocardiography. *Stroke* 1983; 14: 541-5.
- Wolf P, Abbott RD, Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
- Wolf P, Dawber T, Thomas H et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978; 28: 973-7.
- Atrial fibrillation investigators: risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57.
- Stöllberger C, Chnupa P, Kronik G et al. Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128: 630-8.
- Chimowitz M, DeGeorgia M, Poole R et al. Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis. *Stroke* 1993; 24: 1015-9.
- Mitusch R, Lange V, Stierle U et al. Transesophageal echocardiographic determinants of embolism in nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Card Imaging* 1995; 11: 27-34.
- Heppell RM, Berkin K, McLenachan et al. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997; 77: 407-11.
- Peveiril R, Harper R, Gelman J et al. Determinants of increased regional left atrial coagulation activity in patients with mitral stenosis. *Circulation* 1996; 94: 331-9.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. *Circulation* 1991; 84: 527-39.
- 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 Eng J Med* 1990; 323: 1505-11.
- Petersen P, Boysen G, Godtfredsen et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175-9.
- Ezekowitz M, Bridgers S, James K 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 Eng J Med* 1992; 327: 1406-12.
- Hart R, Benavente O, McBride R et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492-501.
- Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fiked-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.
- Hart R, Benavente O, Pearce L. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: a metanalysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 215-7.

22. Laupacis A, Albers G, Dalen J et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998; 114: 579 S-89 S.
23. The SPAF III writing committee for the stroke prevention in atrial fibrillation investigators: patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin. *JAMA* 1998; 279: 1273-7.
24. Gage B, Waterman A, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemas for predicting stroke: results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-70.
25. Pearse LA, Hart RG, Halperin J. Assessment of three schemes for stratifying stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med* 2000; 109: 45-51.
26. Bungard T, Ghali W, Teo K et al. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000; 180: 41-6.
27. Go A, Hylek E, Borowsky et al. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 927-34.
28. Frost L, Johnsen S, Pedersen L et al. Atrial Fibrillation or flutter and stroke: a danish population-based study of the effectiveness of oral anticoagulation in clinical practice. *J Intern Med* 2002; 252: 64-9.
29. Evans A, Karla L. Are the results of randomized controlled trials on anticoagulation in patients with atrial fibrillation generalizable to clinical practice? *Arch Intern Med* 2001; 161: 1443-7.
30. Fuster V, Reyden L, Asinger R. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 1852-1923.
31. Hylek E, Chang Y, Skates S et al. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Arch Int Med* 2000; 160: 1612-17.
32. Hyle KE, Singer D. Risk factors for intracranial hemorrhage in out-patients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120: 897-902.
33. Hylek E, Heiman H, Skates SJ et al. Acetaminophen and other risk factor for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998; 279: 657-62.
34. The stroke prevention in atrial fibrillation investigators: bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 409-16.
35. Fihn S, Callahan C, Martin D et al. for the National consortium of Anticoagulation Clinics. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996; 124: 970-9.
36. Wehinger C, Stöllberger C, Länger T et al. Evaluation of risk factors for stroke/embolism and of complications due to anticoagulant therapy in atrial fibrillation. *Stroke* 2000; 32: 2246-52.
37. Martindale PK. The complete drug reference, 32<sup>th</sup> ed. London: Pharmaceutical Press; 1999.
38. Copland M, Walker I, Tait R. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2125-8.
39. Ezekowitz M, Netrebko P. Anticoagulation in management of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 26-31.
40. Klein A, Grimm R, Murray R, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2001; 344: 1411-20.
41. Klein A, Grimm R, Black I, et al. Cardioversion guided by transesophageal echocardiography: the ACUTE pilot study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 200-9.
42. Van Walraven C, Hart R, Singer D, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient metanalysis. *JAMA* 2002; 288: 2441-8.
43. Carroll K, Majeed A. Comorbidity associated with atrial fibrillation: a general practice-based study. *Br J Gen Pract* 2001; 51: 884-6, 889-1.
44. Bradley B, Perdue K, Tisdell K, et al. Frequency of anticoagulation for atrial fibrillation and reasons for its non-use at a veterans affairs medical center. *Am J Cardiol* 2000; 85: 568-72.
45. Weits JI, Hudoba M, Massel D, et al. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest* 1990; 86: 385-91.
46. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1441-7.
47. The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Eng Med* 2002; 347: 1825-33.
48. Van Gelder I, Hagens V, Bosker H et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2002; 347: 1834-40.
49. Bando K, Kobayashi J, Kosakai Y, et al. Impact of cox maze procedure on outcome in patients with atrial fibrillation and mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 575-83.
50. Raanani E, Albage A, David T et al. The efficacy of the Cox/Maze procedure combined with mitral valve surgery: a matched control study. *Eur J Cardiothrac Surg* 2001; 19: 438-42.
51. Halligan S, Gersh B, Brown R et al. The natural history of lone atrial flutter. *Ann Int Med* 2004; 140: 265-8.
52. Seidl K, Haver B, Schwick N et al. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 1998; 82: 580-3.