

Anticoagulación en enfermedad cerebrovascular

Mario Muñoz Collazos, MD.

Introducción

Las enfermedades cerebrovasculares son entidades de alta prevalencia y sumamente costosas para el Sistema Nacional de Salud. Su importancia, desde esta perspectiva, crecerá aún más dado que se espera un incremento en el número de enfermos cerebrovasculares en el inmediato futuro, derivado de los profundos cambios que ha experimentado la sociedad colombiana en los últimos lustros: un cambio en el perfil de mortalidad con menos decesos por enfermedades infecciosas o prevenibles mediante vacunas, una disminución de la fecundidad y un aumento en la esperanza de vida urbana (Tabla 1). En consecuencia, se piensa que en Colombia en los próximos años las enfermedades cardio-cerebrovasculares causarán tres veces más muertes e incapacidades que las enfermedades infecto-contagiosas. Las medidas encaminadas a disminuir, tanto la mortalidad como la morbilidad agudas por enfermedad cerebrovascular, al igual que las medidas de prevención secundaria, tienen por estas razones un carácter prioritario, tanto para los médicos como para las autoridades en salud y la comunidad en general.

De otra parte, quizá ninguna otra categoría de fármacos haya sido tan popular como los anticoagulantes en el manejo agudo del infarto cerebral. La argumentación respecto de su utilidad, se ha basado en la idea de prevenir el deterioro neurológico mediante el control de la propagación del fenómeno trombótico manteniendo la circulación colateral, o bien en evitar la recurrencia temprana de isquemia, especialmente en cardioembolia y en enfermedad aterotrombótica de grandes arterias atribuida al mecanismo de embolia arterio-arterial. Sin embargo, pocos aspectos del tratamiento de la isquemia cerebral son tan controvertidos e inciertos. Una comparación de las dos últimas ediciones de las guías de la Asociación Norteamericana de Accidente Cerebrovascular (American Stroke Association) publicadas en 1996 y 2003 (1, 2), ilustra los cambios conceptuales introducidos por cerca de diez ensayos clínicos controlados y aleatorizados que han contribuido a mejorar el conocimiento en términos de riesgo-beneficio que se deriva del uso de anticoagulantes en la etapa aguda de un infarto cerebral. A ese tópico se dedicará la mayor parte de este capítulo usando las preguntas más comunes que se formula el médico clínico ante el uso de anticoagulantes en el enfermo cerebrovascular agudo.

Tabla 1	ALGUNOS DATOS DEMOGRÁFICOS. COLOMBIA		
	1950-1960	2004	2020
Promedio de hijos por cada mujer	6,7	2,6	2,21
Defunciones de menores de 1 año por 1.000 nacidos vivos	105	25,6	15
Esperanza de vida al nacer	55,14	72,17	75,56
Población estimada		45 millones	56.57 millones
Número de habitantes de 15 a 64 años de edad por cada anciano		13	9

En la segunda parte se discutirán los múltiples escenarios en los cuales la administración de agentes anticoagulantes (antitrombóticos) es irremplazable en términos de prevención secundaria.

Una tercera parte estará dedicada a condiciones especiales en las cuales los agentes anticoagulantes están razonablemente justificados, como son los estados de hipercoagulabilidad o la trombosis venosa cerebral.

Uso de anticoagulantes en la etapa aguda del accidente cerebrovascular

No sólo la posibilidad de promover menor mortalidad y morbilidad debida a un accidente vascular cerebral debe considerarse cuando se propone el uso de agentes anticoagulantes, es conveniente establecer además si la recurrencia temprana puede reducirse, si la eventual eficacia de los anticoagulantes es mayor para algún subtipo de accidente vascular cerebral en particular, o si los descensos en mortalidad pueden atribuirse mejor al control de complicaciones tromboticas que al buen curso de la isquemia cerebral en particular. Finalmente, el uso de agentes anticoagulantes genera un riesgo de hemorragias en el sistema nervioso o hemorragias de carácter sistémico que deben sopesarse frente a eventuales beneficios.

¿Reduce el uso de anticoagulantes en el infarto cerebral agudo la morbimortalidad?

Aunque recientes ensayos clínicos han sido diseñados con el propósito de contribuir a resolver este interrogante, la comparación y combinación de resultados entre ellos es difícil debido a que utilizan escalas de desenlace disímiles y a que los momentos de evolución de la enfermedad, en los cuales esas escalas fueron usadas, también han sido diferentes.

El Ensayo Internacional de Accidente Vascular Cerebral (International Stroke Trial IST) (3) fue un estudio abierto (open-label), prospectivo y aleatorizado dirigido a estimar la eficacia del ácido acetil-salicílico y la heparina no fraccionada en el infarto cerebral agudo. Un verdadero mega-estudio, el IST, involucró a 19.436 pacientes en hospitales especializados y no especializados en 36 países con un diseño factorial que asignó la mitad de los pacientes a ácido acetil-salicílico y la segunda mitad a no-ácido acetil-salicílico; la mitad de los pacientes en cada uno de estos grupos fue a su vez asignada a heparina no fraccionada o a no-heparina en dosis dicotomizadas en dos grupos (dos cuartas partes a 5.000 UI subcutáneas dos veces por día, y otras dos cuartas partes a 12.500 UI subcutáneas dos veces por día tam-

bién). No hubo diferencias entre los grupos con y sin heparina a los 14 días, ni la hubo –estadísticamente significativa– en la proporción de muertes y dependencias a los 6 meses para ninguna de las dosis (heparina 62,9%, no-heparina 62,9%). A pesar del aporte de este estudio, y más allá de las razonables críticas a las cuales fue sometido, la reducción de morbimortalidad a largo plazo por accidente vascular cerebral cuando se usa heparina intravenosa no ha sido probada suficientemente. Un estudio publicado en 1986 no logró demostrar ninguna diferencia en morbilidad a los 7 días, ni a los 3 meses, ni a 1 año en 225 pacientes con enfermedad carotídea o vertebrobasilar estables, tratados con heparina no fraccionada intravenosa dosis-ajustada vs. placebo (4). (0,89% vs. 1,77%, no significativa estadísticamente). La mortalidad a un año fue estadísticamente superior en el grupo tratado con heparina no fraccionada (17 vs. 8 $p=0,05$).

Las heparinas fraccionadas o de bajo peso molecular son agentes con actividad anti Xa que poseen una menor tendencia a producir trombocitopenia y parecen más seguras que la heparina no fraccionada. Un conocido ensayo realizado en Hong Kong (5) aleatorizó 308 pacientes a tres grupos, uno con nadroparina cálcica en 4100 anti Xa una vez por día, un segundo grupo a 4100 UI dos veces al día y un tercer grupo a placebo. No hubo reducción en mortalidad o dependencia a los 3 meses (53% placebo, 60% dosis bajas y 64% dosis altas) pero el análisis a 6 meses señaló una diferencia estadísticamente significativa para el grupo de heparinas de bajo peso molecular en dosis alta (55% vs. 45%). El ensayo tuvo la limitación de no haber controlado el uso de ácido acetil-salicílico y el haber sido realizado en pacientes de una sola raza. Estos resultados, no fueron comprobados ulteriormente en el FISS y FISS bis (6) ambos con nadroparina también: el primero con 306 pacientes en tres grupos (dosis alta, baja y placebo) demostró mortalidad de (12,7%, 16,8% y 19% respectivamente), desenlace malo (31,3%, 35,6% y 45,7%) y desenlace bueno (55,8%, 47,5% y 35,2%, respectivamente); en el FISSb 766 pacientes aleatorizados a dosis similares pero representadas en actividad anti Xa, tuvieron desenlace malo en el 40,8% en dosis alta,

42,8% en dosis media y 43,2% para el placebo, y buen desenlace en 59,2% para la dosis alta, 57,2% para las dosis medias y 56,8% para el placebo. Las diferencias no alcanzaron significación estadística. El estudio TOAST (7) fue un ensayo aleatorizado y doble ciego, controlado contra placebo, que comparó un heparinoide (danaparoid) en dosis ajustadas en 1.281 pacientes en 36 centros médicos en Norteamérica. No hubo diferencia favorable en términos de dependencia a los 3 meses, aunque a los 7 días, la diferencia era 34% a 28% ($p<0,001$) a favor del grupo tratado. HAEST es un ensayo aleatorizado de dalteparina contra placebo administrados en las primeras 30 horas de un infarto cerebral asociado con fibrilación auricular, que no logró demostrar diferencia estadísticamente significativa en muerte o dependencia a los 3 meses (8). El estudio TOPAS (9) por su parte, es un ensayo prospectivo aleatorizado no controlado con placebo de certoparina en 400 pacientes administrado en menos de 12 horas a 4 grupos en dosis crecientes entre 3.000 y 8.000 U dos veces por día, que tampoco logró demostrar diferencias entre los grupos a los 3 meses: Barthel >90 de 61,5% a 56,3% entre el grupo dosis baja al grupo dosis máxima. Más recientemente, TAIST (tinzaparina en accidente vascular cerebral isquémico agudo) involucró 1.486 pacientes con infarto cerebral agudo en dos grupos, a recibir dosis de 175 UI anti Xa/kg, 100 UI anti Xa/kg, contra un grupo con ácido acetil-salicílico 300 mg. Luego de 6 meses de seguimiento las proporciones de independencia fueron de 41,5%, 42,4% y 42,5% para cada uno de los tres grupos respectivamente. Las tasas de deterioro neurológico por cualquier causa fueron también similares en los tres grupos (10).

De otra parte, un meta-análisis de 23.427 casos incluidos en 21 ensayos clínicos con anticoagulación inmediata en infarto cerebral agudo (11), no encontró reducciones de riesgo estadísticamente significativas en dependencia a 6 meses en los pacientes tratados (OR 0,99; 95% con insuficiencia cardíaca de 0,94 a 1,5).

En conclusión, no puede recomendarse heparina no fraccionada intravenosa en dosis ajustadas en infarto cerebral agudo para reducir la morbimortalidad del evento, porque no sólo no hay evidencia en tal sentido, sino porque parece aumentar el riesgo de hemorragia sistémica y hemorragia intracerebral. Sin embargo, los estudios citados tienen en común varios aspectos que llaman a la reflexión:

todos usan ventanas terapéuticas enormes (48 horas) que a la luz de los conocimientos recientes sobre la patogenia de la isquemia cerebral (estudios tanto experimentales como derivados de imágenes diagnósticas) resultan inaceptables. Los estudios de trombólisis han señalado que el periodo durante el cual la isquemia es reversible es muy breve y muy lejos de las 48 horas, momento en el cual los cambios isquémicos se entienden como establecidos. No obstante, el IST (3) incluyó más de 800 pacientes tratados en 0 a 3 horas y más de 2.000 en 4 a 6 horas, sin encontrar tampoco diferencia entre los diversos grupos en términos de muerte o dependencia a 6 meses. Por lo demás, los estudios con anticoagulantes en etapa aguda de infartos cerebrales, particularmente diseñados con ventanas terapéuticas cortas, son extremadamente limitados y por ello se requieren estudios con ventanas suficientemente estrechas antes de considerar a los anticoagulantes como universalmente ineficaces. Si los estudios de trombólisis hubieran sido repetitivamente ejecutados con ventanas largas, serían invariablemente negativos.

¿Reducen los anticoagulantes la incidencia de recurrencia en infarto cerebral cardioembólico?

Aún aceptando que los agentes antitrombóticos no generan beneficio en la mayoría de las situaciones de infarto cerebral, todavía prevalece la pregunta de si su uso se justifica en los infartos cardioembólicos en los cuales la recidiva de embolia podría evitarse. De nuevo, la literatura es difícil de analizar porque el concepto de recurrencia temprana no es uniforme. Contrario a lo demostrado para los antiagregantes plaquetarios en los infartos cerebrales en general (3, 12), la heparina no fraccionada demuestra evidencia en modificar el riesgo de recidiva, de suyo bajo, aún en infarto cardioembólico; en un estudio aleatorizado en pacientes con infarto cerebral del territorio anterior, tratados con heparina no fraccionada con dosis ajustada, el fármaco no impidió la progresión o la recurrencia en 7 días comparada con placebo (17% en el grupo tratado y 19,5% placebo) (13). El IST (3) señaló además a este respecto, que la heparina no fraccionada subcutánea reduce la tasa de recurrencia de infarto cerebral de 3,8 a 2,9% a expensas de un incre-

mento en las hemorragias cerebrales en el grupo tratado (0,4 a 1,3%). Recuérdese que el IST no incluyó una tomografía cerebral como procedimiento previo a la aleatorización, y en consecuencia pudo haber hemorragias mal clasificadas y sometidas a tratamiento anti-trombótico. El beneficio es contrarrestado en gran medida por el riesgo hemorrágico. Las heparinas no fraccionadas por su parte, han sido probadas de diversa manera; el HAEST, ya citado (8), no mostró diferencia en la recurrencia de accidente vascular cerebral entre el grupo tratado con dalteparina y aquel tratado con ácido acetil-salicílico en pacientes con fibrilación auricular (dalteparina 8,5%, ácido acetil salicílico 7,5%) y aunque el TOAST demostró diferencia en términos de recurrencia en el grupo tratado, ésta no alcanzó significación estadística.

En consecuencia, mientras el ácido acetil-salicílico reduce discretamente el riesgo de recurrencia temprana de accidente vascular cerebral y mantiene ese beneficio a pesar del incremento en eventos hemorrágicos con el cual se asocia, ni la heparina no fraccionada ni las heparinas de bajo peso molecular producen un efecto similar. No se recomiendan con este objetivo.

¿Son los anticoagulantes eficaces en algún subtipo de accidente vascular cerebral en particular?

Quizá el subtipo más sugerente haya sido siempre el infarto cardioembólico sobre el principio de que su historia natural incluye con frecuencia la trombólisis espontánea relativamente temprana; sin embargo, los datos sobre la utilidad de los anticoagulantes en cardioembolia son escasos. El IST, por ejemplo, encontró 16 pacientes con fibrilación auricular de base al ingreso al estudio y un cálculo para ese grupo en particular también demostró una reducción de 21 eventos de recurrencia por cada 1.000 pacientes tratados, pero 16 eventos hemorrágicos confirmando también aquí la anulación del efecto benéfico. El análisis de los datos disponibles para la condición clínica de infarto en progresión es difícil una vez más por la dificultad que ofrece la definición del término; algunos parecen ser verdaderos empeoramientos, mientras en otros casos los nuevos síntomas parecen verdaderas recidivas, y -en otros- deterioro neurológico

por causa no isquémica. El antiguo ensayo de heparina no fraccionada con dosis ajustadas en infartos del territorio carotídeo (4), demostró que en infartos no cardioembólicos tratados a las 48 horas del inicio del evento con heparina no fraccionada, no existe diferencia en la tasa de eventos de progresión (19,5% en placebo contra 17% en el grupo con tratamiento activo); sin embargo, no sólo el instrumento usado para evaluar el incremento en el déficit clínico fue pobre (escala de evaluación que privilegia la función motora) sino que los infartos del territorio vertebrobasilar, que se han considerado tradicionalmente como potenciales beneficiarios, fueron excluidos. TOAST incluyó un análisis secundario pre-especificado de control del empeoramiento clínico comparando danaparoid con placebo, el cual sugirió que los pacientes con infartos extensos de tipo aterotrombótico, pero no los lacunares o los cardioembólicos, mostraban una modesta reducción de riesgo; el HAEST (8) finalmente no logró demostrar diferencias en infarto cardioembólico, en términos de reducción del riesgo de empeoramiento entre heparinas de bajo peso molecular (dalteparina) y ácido acetil-salicílico. En consecuencia, no existe evidencia de beneficio en ningún subtipo de infarto cerebral cuando se usan anticoagulantes y cualquier tendencia observada en los escasos estudios disponibles deberá corroborarse en el futuro, si pudieran corregirse los defectos de diseño señalados.

¿Reducen los anticoagulantes la mortalidad porque disminuyen las complicaciones trombóticas?

Varios estudios han sido dirigidos a establecer la utilidad de la heparina no fraccionada en la prevención de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar en pacientes con accidente vascular cerebral agudo, aun cuando la mayor parte corresponden a prevención del tromboembolismo pulmonar que tiene -desde luego- mayor trascendencia clínica. La heparina no fraccionada subcutánea reduce el riesgo de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. En el IST, los pacientes aleatorizados a 12.500 U de heparina no fraccionada subcutánea, pero no los asignados a 5.000 U, tuvieron menos eventos de tromboembolismo pulmonar a los 14 días, com-

parados con ácido acetil-salicílico (0,5 vs. 0,8 %, respectivamente). Un estudio de 1986 (14) analizó 5.000 U de heparina no fraccionada subcutánea cada 8 horas por dos semanas, en la prevención de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar en pacientes con infarto cerebral. Hubo reducciones significativas en ambas complicaciones (trombosis venosa profunda, 73% a 22% y tromboembolismo pulmonar 20% a 5%) con una reducción de mortalidad a 3 meses en el grupo tratado de 33% a 21%, estadísticamente significativa. Este beneficio se mantiene al analizar los riesgos de hemorragia, toda vez que el número de complicaciones hemorrágicas cerebrales fue igual en ambos grupos. Una vez más, debe señalarse que es un estudio que no utilizó imágenes diagnósticas para la detección de hemorragia intracerebral.

El TOAST encontró también una reducción significativa en eventos de trombosis venosa profunda, pero no de tromboembolismo pulmonar en el grupo tratado con el heparinoide danaparoid (1,6% a 0,3% y 0,3% a 0,6%, respectivamente).

El TAIST (10) por su parte, encontró ausencia completa de trombosis venosa profunda en el grupo tratado con tinzaparina, mientras se registraron nueve casos en el grupo tratado con ácido acetil-salicílico. Siete pacientes tratados con dosis altas de tinzaparina desarrollaron hemorragia intracerebral contra sólo uno en el grupo tratado con ácido acetil-salicílico. El meta-análisis Cochrane basado en datos provenientes de 705 sujetos en 5 ensayos clínicos controlados, concluyó que danaparoid y enoxaparina fueron más efectivos en la reducción de trombosis venosa profunda que la heparina no fraccionada en pacientes con infarto cerebral agudo (OR: 0,52 95%; insuficiencia cardíaca de 0,56 a 0,79), pero los datos fueron insuficientes para establecer una diferencia de estos agentes en la reducción de tromboembolismo pulmonar o en el desarrollo de hemorragia intracerebral (15).

Por tales razones, se recomienda considerar heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular subcutáneas en la prevención de trombosis venosa profunda y quizá de tromboembolismo pulmonar en pacientes con infarto cerebral agudo, sin despreciar sus potenciales complicaciones hemorrágicas.

¿Existe un riesgo de sangrado asociado con el uso de anticoagulantes en accidente vascular cerebral agudo?

Dada la escasez de estudios, los datos disponibles no permiten conocer la magnitud del riesgo hemorrágico cuando se usa heparina no fraccionada intravenosa en el infarto cerebral agudo: en el IST, tanto los grupos asignados a 5.000 como a 12.500 UI subcutáneas de heparina no fraccionada, sufrieron mayores tasas de complicaciones hemorrágicas, tanto sistémicas (1,3 a 0,4%), como hemorragias fatales y mayores tasas de hemorragias intracraneanas (1,2 a 0,4%). Las complicaciones fueron mayores en los grupos con dosis más alta. Un estudio doble ciego y aleatorizado de heparina no fraccionada en infartos estables no cardioembólicos (14), señaló que no hubo ningún caso de hemorragia sintomática en ninguno de los dos grupos, (heparina no fraccionada intravenosa en dosis ajustada vs. placebo) aunque muy pocos casos tuvieron una tomografía cerebral como medio de exclusión de un evento hemorrágico.

Hay mejor información con heparinas de bajo peso molecular: en TOAST hubo un 5,3% de hemorragia sistémica seria en el grupo activo, contra un 2,7% en el control. Las hemorragias intracerebrales fueron también estadísticamente más frecuentes en el grupo con danaparoid (2,2 vs. 1,1%). En el ensayo HAEST con dalteparina vs. ácido acetil-salicílico en infarto cerebral agudo, no hubo diferencias en la tasa de hemorragia intracerebral entre los grupos, pero sí de hemorragia sistémica (5,8% vs. 1,0%); tampoco se presentó un riesgo mayor de hemorragias en el estudio de nadroparina realizado en Hong Kong (5) (4,9 vs. 8,6%). TOPAS (certoparina en infarto cerebral agudo) demostró un aumento de los eventos de hemorragia intracerebral en el grupo tratado (2,2 vs. 0). Hay pues un incremento, tanto en hemorragias sistémicas como intracerebrales en los pacientes tratados con heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular en infarto cerebral agudo. Este riesgo parece ser dosis-dependiente y obliga a sopesar riesgo-beneficio cuando se decida incluir uno de estos agentes con cualquier indicación.

Anticoagulación en prevención primaria y secundaria

Para los cerca de 200.000 colombianos que sufren un accidente vascular cerebral cada año, ninguna decisión terapéutica es más determinante para su calidad de vida futura que la prevención secundaria; desde luego, el concepto de prevención secundaria en accidente vascular cerebral, se asienta en el mejor diagnóstico etiológico posible e incluye diversas aproximaciones no farmacológicas, entre las cuales se incluyen procedimientos quirúrgicos (16), control de factores de riesgo y modificación de los hábitos de vida, entre otras. La utilidad del ácido acetil-salicílico en la prevención secundaria del accidente vascular cerebral isquémico en general, es también bien conocida, pero en términos proporcionales, quizá ninguna beneficie mejor a más pacientes que la anticoagulación oral permanente después de accidente vascular cerebral asociado con fibrilación auricular no valvular (17) y en otras condiciones de riesgo para cardioembolia (18).

La fibrilación auricular es la taquiarritmia más frecuente después de los 50 años de edad y su más adversa complicación es el accidente vascular cerebral; los pacientes con fibrilación auricular tienen 5,6 veces mayor riesgo de accidente vascular cerebral que los pacientes en ritmo sinusal (18), pero ni la incidencia de fibrilación auricular ni la frecuencia con la cual la fibrilación auricular es responsable de accidentes vasculares cerebrales son conocidas en Colombia. En términos de prevención secundaria, debe partirse de la premisa de que la incidencia de recurrencia anual de infarto cerebral o de ataque isquémico transitorio en pacientes con fibrilación auricular no valvular, es significativamente alta (12%) Ese riesgo de accidente vascular cerebral asociado con la fibrilación auricular se incrementa paralelamente con la edad de manera que en el grupo de edad de 50 a 59 es de tan solo 1,5% por año, mientras que aumenta para el grupo 60 a 69 hasta 2,8% por año y en el de 70 a 79 años de edad, hasta 9,9% por año. El riesgo de accidente vascular cerebral o embolia sistémica es igual con fibrilación auricular persistente que con fibrilación auricular paroxística.

Múltiples estudios a lo largo de los años 90, demostraron el beneficio de la anticoagulación crónica en los pacientes con fibrilación auricular (19-25). La Tabla 2 resume los resultados de seis de los más citados estudios multicéntricos y aleatorizados que utilizaron warfarina contra placebo o contra ácido acetil-salicílico; ellos coinciden en una reducción del riesgo relativo promedio del 45% y del 29% para cualquier tipo de infarto cerebral y para todo tipo de evento cardiovascular, respectivamente (26).

El beneficio es mayor en mujeres (84%) que en los hombres (60%). Incluso los infartos por fibrilación auricular en pacientes anticoagulados son de menor tamaño y menor impacto clínico. Un reciente análisis retrospectivo que incluyó 13.559 pacientes con fibrilación auricular no valvular, señaló que la anticoagulación con

un INR > 2 reduce la frecuencia y severidad del infarto cerebral y el riesgo de muerte por infarto cerebral, cuando se lo comparó con ácido acetil-salicílico o warfarina en un INR < 2 (27). También el efecto de la anticoagulación oral en fibrilación auricular es ampliamente favorable en pacientes que sólo han sufrido un accidente isquémico transitorio o un accidente vascular cerebral menor; el EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) (17) evaluó la eficacia de warfarina, ácido acetil-salicílico y placebo en pacientes con fibrilación auricular no valvular y accidente isquémico transitorio o accidente vascular cerebral menor. La terapia anticoagulante produjo un 66% de reducción de riesgo (del 12% al 4% anual). No hubo diferencia estadísticamente significativa en dicha reducción cuando se trató con ácido acetil-salicílico. Publicaciones más recientes han confirmado estas observaciones (28, 29).

Tabla 2		RESUMEN DE LOS ESTUDIOS DE PREVENCIÓN DE ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL EN FIBRILACIÓN AURICULAR		
ENSAYO	% ACV/AÑO AC	% ACV/AÑO PL	RR% (p)	
AFASAK				
Warfarina	2,0	5,5	64	
Ácido acetil-salicílico	5,5	5,5	0	
BAATAF				
	0,4	3,0	86 (0,002)	
CAFA				
	3,5	5,2	37 (ns)	
SPAF I				
Warfarina	2,3	7,4	67 (0,01)	
Ácido acetil-salicílico	3,6	6,3	42 (0,02)	
SPAF II				
< 75 a Warfarina	1,3	-	67 (NS)	
Ácido acetil-salicílico				
> 75 a Warfarina	3,6	-	73 (NS)	
Ácido acetil-salicílico	4,8	-		
SPINAF				
	0,9	4,3	79 (0,001)	
EAFT				
Warfarina	4,0	12,0	62 (<0,001)	
Ácido acetil-salicílico	10,0	12,0	14 (NS)	

AC: anticoagulación; PL: placebo; AFASAK: Atrial Fibrillation Aspirin Anticoagulation; BATAAF: Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation; CAFA: Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation; SPAF: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation; SPINAF: Stroke Prevention in Non-rheumatic atrial fibrillation; EAFT: European Atrial Fibrillation Trial; RR Reducción de riesgo; NS: no significativo.

Sin embargo, no todos los pacientes con fibrilación auricular se benefician de anticoagulación oral permanente. Los pacientes con fibrilación auricular solamente, menores de 65 años, tienen un riesgo bajo (0% a 1,5% por año) y no justifican los riesgos de anticoagulación permanente. La tabla 3 resume una propuesta de estratificación de riesgo. Un INR de 2 a 3 es lo recomendado, ya que INR mayores se asocian con mayor riesgo de hemorragia. Como puede verse, la mayoría de los pacientes requiere warfarina (especialmente para prevención secundaria) mientras que los de bajo riesgo pueden tratarse sólo con ácido acetil-salicílico. Dado que el tratamiento de la fibrilación auricular con frecuencia incluye la cardioversión, existe cierta controversia respecto de usar o no warfarina después de la cardioversión, sea que se alcance control del ritmo o que se logre farmacológicamente control de la frecuencia cardíaca solamente. De cualquier modo, varios estudios recientes, además de contribuir a esta controversia de ritmo versus frecuencia, han demostrado que la mayoría de los pacientes debe recibir warfarina después de la cardioversión a menos que existan contraindicaciones mayores (30, 31). Los riesgos de sangrado con warfarina ocurren preferentemente en pacientes de edad avanzada, en hipertensos

no controlados, en pacientes que se adhieren mal al tratamiento o que no cumplen sus controles y en aquellos que toman múltiples medicamentos. Los análisis de tasas de sangrado en los estudios pioneros ya citados fueron de 1% para el placebo, 1% para ácido acetil-salicílico y 2% para warfarina pero en el SPORTIF III el riesgo de sangrado fue de 1,3% y en el EAFT (17) fue de sólo 2,8% por año.

¿Existe un riesgo que impida anticoagular a un paciente que ha tenido una hemorragia intracerebral en el pasado?

Con frecuencia un sobreviviente de hemorragia intracerebral desarrolla fibrilación auricular y debe ser considerado para anticoagulación oral permanente. Es claro que los pacientes tratados con warfarina tienen mayor probabilidad de hemorragia intracerebral y un incremento de mortalidad por esa causa (33, 34). No existe desde luego un ensayo diseñado para alcanzar una respuesta a esta pregunta en forma directa, pero en el 2003 se publicó un estudio mediante un modelo Markov de transición decisión estratificado por la localización de la

Tabla 3		
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO Y ANTICOAGULACIÓN EN FIBRILACIÓN AURICULAR		
PORCENTAJE DE RIESGO ANUAL	CARACTERÍSTICAS	TERAPÉUTICA
Bajo (1%)	< 65 años, sin factores de riesgo	Ácido acetil-salicílico (325 mg/día)
Intermedio (4%)	65-75 años Diabetes Enfermedad coronaria	Warfarina (INR 2,5 o rango de 2 a 3, o ácido acetil-salicílico 325 mg/día)
Alto (8-12%)	>75 años Hipertensión arterial Disfunción del ventrículo izquierdo Más de un factor de riesgo menor Enfermedad valvular (Mi o Ao) Historia de accidente cerebrovascular o embolia sistémica	Warfarina (INR 2,5 rango de 2 a 3)

hemorragia; el estudio concluye que retirar la anticoagulación se asocia con un incremento de 1,9 QALY (años de vida ajustados por calidad) para hemorragia lobar y de 0,3 para hemorragia profunda (o gangliobasal) y que sólo si existen riesgos mayores de embolia, el mantener la anticoagulación podría justificarse (35).

Existen otras condiciones patológicas distintas de fibrilación auricular en las cuales deben considerarse los anticoagulantes como terapia crónica para prevención secundaria -incluso primaria- del accidente vascular cerebral cardioembólico. Después de fibrilación auricular la mayor frecuencia de infarto cerebral cardioembólico ocurre en asocio con infarto agudo del miocardio. Cerca del 15% de todos los infartos cardioembólicos están asociados en el tiempo con infarto agudo del miocardio y entre 1% y 6% de los pacientes con infarto del miocardio experimentan alguna forma de embolia sistémica, de preferencia en las primeras semanas de evolución de la isquemia del corazón. Se detectan además trombos murales en el 10% al 17% de los pacientes con infarto transmural y cerca del 50% de ellos se localizan en la pared anterior del corazón (infarto antero-apical) y en consecuencia, la proporción de accidentes vasculares cerebrales asociados con infarto del miocardio es de 6:1 a favor de infarto del miocardio anterior, comparado con cualquiera otra localización. En términos de fisiopatogenia, los trombos se forman con mayor frecuencia alrededor del día 7 y los accidentes vasculares cerebrales se presentan cerca de la cuarta semana. El riesgo desaparece progresivamente más allá de este período, siempre y cuando no se desarrolle un aneurisma ventricular o los procesos de remodelación conduzcan a miocardiopatía dilatada (36). La anticoagulación en el primer caso suele proponerse desde el egreso hospitalario y por 2 a 3 meses con seguimiento ecocardiográfico para modificar la estrategia preventiva. El desarrollo de un aneurisma ventricular o de miocardiopatía dilatada indica anticoagulación permanente (37).

La enfermedad valvular reumática, de preferencia de localización mitral, posee un alto riesgo de embolia sistémica (17 veces más que controles apareados por edad) y era, en la época previa a su tratamiento quirúr-

gico eficaz, la fuente más importante de cardioembolia. Tradicionalmente, la warfarina en rango bajo (INR 2,5 a 3,5) está indicada. Aunque no se conozcan cifras, esta es una patología dolorosamente prevalente aún en nuestro país.

La presencia de válvulas cardíacas protésicas mecánicas posee también un riesgo intrínseco de embolia; las que están en posición mitral son las más embolígenas y requieren anticoagulación de largo plazo. La controversia está quizá en si es suficiente un rango de IRN bajo o si se requiere uno mayor y si el riesgo de hemorragia que este último entraña, supera o no el nivel de protección. Las bioprótesis se anticoagulan por un período de 4 a 12 semanas, tiempo admitido como suficiente para aislar biológicamente el anillo valvular del torrente sanguíneo. La tendencia se inclina a mantener INR altos (2,5 a 4) (38).

Otras condiciones cardíacas como el Foramen Oval Permeable, el aneurisma del tabique interauricular, los ateromas complejos del arco aórtico, el prolapso verdadero de la válvula mitral, entre otras, tienen particularidades que podrían conducir a anticoagulación oral permanente, pero escapan al alcance de este capítulo.

Anticoagulación para la prevención del accidente vascular cerebral aterotrombótico

A pesar de su extendido uso, no existía evidencia o contraevidencia formales del beneficio de la anticoagulación en prevención secundaria del accidente vascular cerebral no cardioembólico hasta la publicación de WARSS en el 2001. Mas aún, algunos estudios para prevención de infarto del miocardio habían impulsado en la década pasada la idea de una menor incidencia de recurrencia de accidente vascular cerebral en los pacientes tratados con warfarina en comparación con ácido acetil salicílico que -se sabe- permite una tasa de recurrencia del 8%, sin un incremento aparente en las tasas de hemorragia. El WARSS: warfarina y ácido acetil-salicílico en la recurrencia del accidente vascular cerebral (Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study) fue un estudio aleatorizado y doble ciego que evaluó ácido acetil-salicílico 325 mg/día contra warfarina para un IRN de 1,4 a 2,8 en la prevención de recurrencia de infarto cerebral a

dos años en 2.206 víctimas de un primer accidente vascular cerebral en los 30 días precedentes. La warfarina no demostró superioridad sobre el ácido acetil-salicílico en el desenlace primario (17,8 vs. 16% OR 1,13, 95% e insuficiencia cardíaca de 0,92 a 1,38) aunque demostró también riesgos de hemorragia similares para ambos grupos (1,5 por año para ácido acetil-salicílico contra 1,9 para warfarina) (39). Poco antes, SPIRIT había sido suspendido al encontrar cerca del doble de eventos de desenlace en el grupo de warfarina (incluyendo hemorragia cerebral) en el primer análisis preliminar; SPIRIT tenía un diseño aleatorizado pero no ciego e involucró 1.364 pacientes de ataque isquémico transitorio o infarto menor, aleatorizados a warfarina para un objetivo de 4,0 a 4,5 de INR o a 350 mg de ácido acetil-salicílico (40). Se concluye que la warfarina no provee un beneficio adicional sobre el ácido acetil-salicílico en la prevención de la recurrencia del accidente vascular cerebral isquémico. En la 29ª Conferencia Internacional de accidente vascular cerebral en 2004, se presentaron los resultados finales de WASID (Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study) (41) un estudio aleatorizado y doble ciego dirigido a establecer la utilidad de la warfarina contra ácido acetil-salicílico en accidente vascular cerebral menor o accidente isquémico transitorio atribuible a una lesión ateromatosa intracraneana (50% a 90% de estenosis). WASID fue suspendido por seguridad al acumularse un exceso de complicaciones hemorrágicas en el grupo tratado con warfarina. El estudio tampoco fue positivo para ningún análisis por subgrupo de accidente vascular cerebral (42).

Otras condiciones susceptibles de anticoagulación profiláctica

El uso de anticoagulantes en el tratamiento de la trombosis venosa cerebral es una situación de particular interés. Esta patología, de hecho rara, reconocida en las más antiguas series de autopsia en el orden de 16 en 25.000 procedimientos, por ejemplo, o 21,7 personas/año en Inglaterra y Gales entre 1952 y 1961, es ahora reconocida con una frecuencia quizá veinte veces superior gracias a las modernas imágenes diagnósticas (43). Se asocia con una interminable lista de causas médicas, traumáticas, quirúrgicas e infecciosas; uno de los as-

pectos más complejos al discutir el uso de anticoagulantes en trombosis venosa cerebral es la historia natural de la enfermedad. Las antiguas series de casos basadas en autopsias, atribuían a la trombosis venosa cerebral una mortalidad cercana al 70%; es claro sin embargo, que el diagnóstico temprano, el tratamiento eficaz y la identificación de casos «leves» ha permitido evaluar mejor el espectro de la enfermedad cuya mortalidad está entre el 5% y el 30%. Las secuelas por trombosis venosa cerebral son menores que las esperadas para trombosis arteriales: solamente 15% a 25% de los sobrevivientes tienen secuelas focales o atrofia óptica con recuperación completa en 70% de los casos. No obstante, el pronóstico es muy variable e impredecible y su espectro va desde casos muy benignos que semejan ataques isquémicos transitorios, hasta trombosis masivas rápidamente progresivas que conducen a la muerte en pocas horas. Existen formas crónicas manifiestas sólo por hipertensión endocraneana, pero el conocimiento sobre el pronóstico a largo plazo es muy escaso, hasta el punto de resultar imposible afirmar algo sobre el riesgo de recurrencia. Se sospecha que la trombosis del seno longitudinal puede conducir en forma crónica a malformaciones arteriovenosas. Incluso la epilepsia secundaria es poco común.

Esta variabilidad en la historia natural de la enfermedad ha hecho difícil establecer el valor de las intervenciones terapéuticas. El uso de agentes anticoagulantes ha sido motivo de debate debido a la necesidad de usarlos con frecuencia en presencia de fenómenos hemorrágicos del cerebro. La impresión acumulada sin embargo, es que el riesgo de hemorragia ha sido sobreestimado. El uso de heparina no fraccionada es hoy en día ampliamente aceptado a pesar de que su beneficio sólo ha sido ensayado en un estudio aleatorizado contra placebo que involucró 20 pacientes (44). En ese estudio, se compararon dosis de heparina no fraccionada para anticoagulación plena con placebo en pacientes con trombosis venosa cerebral demostrada por angiografía convencional. El estudio fue suspendido debido a un claro beneficio estadístico a favor del grupo tratado con heparina: a los tres meses todos los pacientes tratados activamente habían alcanzado recuperación completa o con déficit neurológico mínimo, mientras cuatro pacientes en el

grupo no tratado murieron. Aunque existe controversia derivada de la naturaleza benigna de la enfermedad, para la mayoría de los autores el uso de altas dosis de heparina es el tratamiento de elección en casos sin hallazgos hemorrágicos en los estudios de imagen. También existen informes sobre heparina en presencia de infarto hemorrágico con recuperación completa. Las heparinas de bajo peso molecular, nadroparina específicamente, han sido ensayadas contra placebo en un diseño aleatorizado y ciego contra heparina no fraccionada, el cual sugiere una tendencia a un mejor resultado sin alcanzar significación estadística (45). El tratamiento con heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular es seguido generalmente por anticoagulación oral por 3 a 6 meses por analogía con los regímenes recomendados para trombosis venosa profunda, excepto que una causa bien establecida de trombofilia indique una duración mayor o indefinida del tratamiento de mantenimiento.

Las disecciones arteriales son una causa infrecuente de infarto cerebral en individuos mayores, pero no despreciable en sujetos jóvenes (0,4% en una serie y 2,5% en otra, ambas obtenidas de manera sistemática y de reconocida calidad) (47, 48); más común en el sistema carotídeo (arteria carótida interna cervical 2 a 3 cm por encima de la bifurcación) que en el vertebral (transición de la porción V2 a V3), la disección arterial es a menudo espontánea pero puede asociarse con trauma, displasia fibromuscular, síndrome de Marfan y otras arteriopatías primarias. Se produce un infarto cerebral en dos tercios de los pacientes con disecciones extracraneanas y su mecanismo es discutido: cuando se sospecha el diagnóstico (dolor como signo cardinal) es posible demostrar infarto de territorio limítrofe, generalmente identificable en resonancia magnética); un segundo mecanismo es la embolia arterioarterial a partir de la falsa luz. Es con el propósito de inhibir este último mecanismo (para el primero se sostiene empíricamente la utilidad de una endoprótesis) que se invoca el uso de heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular. Aunque es práctica corriente y entraña cierta lógica, la información acumulada al respecto es anecdótica. Quizá deba hacerse énfasis en la posibilidad de que la disección produzca hemorragia subaracnoidea y a su potencial riesgo de sangrado.

Finalmente, entre los estados hipercoagulables o de trombofilia el más frecuentemente asociado con trombosis arterial cerebral es el síndrome antifosfolípido. Los síndromes antifosfolípidos, son condiciones disímunes que incluyen el desarrollo de anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante lúpico; se asocian con trombosis, tanto arterial como venosa (49) y después de un primer episodio de trombosis los portadores de autoanticuerpos antifosfolípidos generan un riesgo muy elevado de recurrencia trombótica (50). Múltiples condiciones cursan con autoanticuerpos antifosfolípidos incluyendo la edad (1% al 14% en ancianos) y hasta el 12% de adultos mayores sanos (Ac. anticardiolipina IgM e IgG), múltiples enfermedades infecciosas (sífilis, SIDA, Lyme, mononucleosis, tuberculosis, algunas enfermedades producidas por protozoos, algunas virosis). Ocasionalmente, han sido asociados con el uso de ciertos medicamentos o con neoplasias y están presentes en algunas enfermedades neurológicas (miastenia 68%, EM 29%, GBS, mielitis transversa etc.).

Aunque las estrategias de tratamiento del síndrome antifosfolípido no han sido plenamente establecidas, la importancia de tratar los pacientes en riesgo de infarto cerebral no se discuten. El régimen con el cual se tratan, sin embargo, ofrece controversia toda vez que existen informes (51) que sugieren que se requieren niveles de INR superiores a 3,0 para el control de los eventos trombóticos, mientras estudios más recientes (49) señalan que un régimen de warfarina hasta 2 a 3 podría ser suficiente (6 recurrencias en 56 tratados, correspondientes a un 10,7% en el nivel alto de anticoagulación contra 2 de 58,3.4% en el nivel bajo) (HR para el grupo de intensidad alta 3.1; 95%, insuficiencia cardíaca, 0,6 a 15,0). Los eventos de sangrado mayor fueron iguales para ambos grupos. Un nivel moderado de anticoagulación parece pues estar recomendado en esta condición clínica. Debe recordarse, sin embargo, que la sola presencia de anticuerpos antifosfolípidos no indica de manera absoluta un riesgo incrementado de trombosis; la presencia de autoanticuerpos antifosfolípidos es un riesgo para accidente vascular cerebral, pero esta asociación suele ser verdadera sólo en pacientes con lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades disímunes. Muchos estudios bien diseñados no han encontrado asociación

entre autoanticuerpos antifosfolípidos y accidente vascular cerebral en pacientes sin lupus.

Como puede notarse, el término anticoagulación oral ha sido usado aquí como sinónimo de anticoagulación con warfarina debido a que por décadas no ha sido puesto en uso clínico un agente anticoagulante oral que ofrezca ventajas claras frente a los viejos cumarínicos. El ximelagatrán es un agente nuevo, inhibidor directo de la trombina, de administración oral, que es biotransformado en melagatrán; esta sustancia inhibe la trombina libre y la ya unida al coágulo, y reduce la agregación y activación plaquetarias inducidas por la trombina (52). Posee una excelente biodisponibilidad, su vida media es de 12 horas y no necesita monitoreo de anticoagulación.

Ximelagatrán ha sido estudiado para fibrilación auricular en dos importantes estudios de fase III (SPORTIF III y V). El SPORTIF III (53) ha sido recientemente publicado y prueba warfarina frente a ximelagatrán (36 mg dos veces al día) en 3.410 pacientes con fibrilación auricular y al menos un factor de riesgo. Los resultados demostraron que el ximelagatrán tiene igual efectividad que la warfarina en la prevención del accidente vascular cerebral, con una reducción del riesgo absoluto del 0,7 (95% con insuficiencia cardíaca -0,1 - 0,4). Los porcentajes de sangrado fueron similares entre los dos grupos, pero la combinación de sangrado menor y mayor fue más bajo con el ximelagatrán (29,8% vs. 25% ($p = 0,007$)).

El SPORTIF V (54) de similar diseño y doble ciego, incluyó 3.992 pacientes y demostró una reducción del riesgo absoluto del 0,7% a favor de la warfarina ($p = 0,13$). Infortunadamente, ximelagatrán se ha asociado con un aumento de las transaminasas en cerca de 6% de los pacientes, lo cual es transitorio y autolimitado, sin embargo, ha sido suficiente para generar cautela en las autoridades norteamericanas que, contrario a las europeas, han aplazado su aprobación hasta el momento de redactar este capítulo.

Bibliografía

1. Adams HP Jr, Brott TG, Crowell RM, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1994; 90: 1588-1601.
2. Adams HP Jr, Chair, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056-1083.
3. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19.435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-1581.
4. Duke RJ, Bloch FG, Turpie AGG, et al. Intravenous heparin for the prevention of stroke progression in acute partial stable stroke: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1986; 105: 825-828.
5. Kay R, Sing Wong K, Yu YL, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1588-1593.
6. Hommel M, FISS bis Investigators Group. Fraxiparine in Ischemic Stroke Study (FISS bis). *Cerebrovasc Dis* 1998; 8 (suppl 4): 19A.
7. Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (Danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 1998; 279: 1265-1272.
8. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM, on behalf of the HAEST Study Group. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. *Lancet* 2000; 355: 1205-1210.
9. Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, et al. Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin. Results of the TOPAS Trial. *Stroke* 2001; 32: 22-29.
10. Bath PMW, Lindenstrom E, Boysen G, et al. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomized aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 702-710.
11. Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, et al. Anticoagulants for acute ischemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2000. Oxford.
12. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaboration Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641-1649.
13. Duke RJ, Bloch FG, Turpie AGG, et al. Intravenous heparin for the prevention of stroke progression in acute partial stable stroke: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1986; 105: 825-828.
14. McCarthy ST, Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary emboli following acute stroke. *Age Ageing* 1986; 15: 84-88.
15. Counsell C, Sandercock P. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischemic stroke. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2000. Oxford.

16. Gorelick PB. Carotid endarterectomy: where do we draw the line? *Stroke* 1999; 30: 1745-50.
17. 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.
18. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-88.
19. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175-79.
20. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-11.
21. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 84: 527-39.
22. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-55.
23. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, 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.
24. Halperin JL, Hart RG, Kronmal RA, et al. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-91.
25. McBride R, Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted dose warfarin versus low-intensity, fixed dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633.
26. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: An individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2441-2448.
27. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019-1026.
28. Hart RG, Pearce LA, Koudstaal PJ. Transient ischemic attacks in patients with atrial fibrillation: implications for secondary prevention: the European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III trial. *Stroke* 2004; 35: 948-51.
29. Evans A, Perez I, Yu G, Kalra L. Secondary stroke prevention in atrial fibrillation: lessons from clinical practice. *Stroke* 2000; 31: 2106-11.
30. Wyse DG, Waldo AI, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. The AFFIRM Investigators: Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management. *N Engl J Med* 2002; 347 (23): 1825-33.
31. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347 (23): 1834-40.
32. Olsson SB. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III). *Lancet* 2003; 362: 1691-98.
33. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage: facts and hypotheses. *Stroke* 1995; 26: 1471-1477.
34. Mathiesen T, Benediktsdottir K, Johnsson H, Lindqvist M, von Holst H. Intracranial traumatic and non-traumatic haemorrhagic complications of warfarin treatment. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 208-214.
35. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can Patients Be Anticoagulated After Intracerebral Hemorrhage? A Decision Analysis *Stroke* 2003; 34: 1710-1716.
36. Loh VE, Martin ST, Sutton J, Chuan C, Chuan W, Jean D, Rouleau L, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 251-7.
37. Cheng JW, Spinler SA. Should all patients with dilated cardiomyopathy receive chronic anticoagulation? *Ann Pharmacother.* 1994; 28 (5): 604-9.
38. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Van Der Meer FJM, Vandembroucke JP, Beriet B. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333: 11-7.
39. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1444-51.
40. 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.
41. Benesch CG, Chimowitz MI. Best treatment for intracranial arterial stenosis? 50 years of uncertainty. The WASID Investigators. *Neurology* 2000; 55: 465-6.
42. Lynn M, Chimowitz M, Howlett-Smith H, Frankel M, Hertzberg V, et al. Warfarin vs. Aspirin for Symptomatic Intracranial Stenosis: Subgroup Analyses From WASID. 30th Stroke Conference. New Orleans; 2005.

43. Bertram M. Managing the therapeutic dilemma: patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation. *J Neurol* 2000; 247: 209-214.
44. Benamer HTS. Cerebral venous thrombosis: anticoagulants or thrombolytic therapy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 427-430.
45. Einhaupl KM. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991; 338: 597.
46. Bruijn S. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1999; 30: 484.
47. Biller J, Hingtgen WL, Adams HP, et al. Cervicocephalic arterial dissections: a ten year experience. *Ann Neurol* 1986; 43: 1234-38.
48. Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F. Spontaneous carotid dissection with acute stroke. *Arch Neurol* 1987; 44: 137-140.
49. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, Laskin C, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133-8.
50. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 303-8.
51. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hunt BJ, Escudero A, Cuadrado MJ, Hughes GR. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1164-9.
52. Gustafsson D, Elg M. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran and its active metabolite melagatran: a mini review. *Thromb Res* 2003; 109: S9-S15.
53. Albers GW, Diener HC, Grind M, et al. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691-98.
54. Halperin JL, for the Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF V Investigators. Stroke Prevention Using the Oral Thrombin Inhibitor Ximelagatran in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation V – SPORTIF V. Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions 2003; November 9-12, 2003; Orlando, Florida. Plenary Session VII: Late Breaking Clinical Trials.