



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



ORIGINAL

Evaluación de la calidad del control de la anticoagulación en los pacientes con fibrilación auricular en Atención Primaria en la zona noroeste de Madrid



S. Habashneh Sánchez, I. Abad Díaz, C.P. Tinajero Valle, A. Cortés Palmero, M.C. Lobón Agúndez* y C. Muñoz Fernández

Medicina Familiar, Centro de Salud Aravaca, Aravaca, Madrid, España

Recibido el 17 de diciembre de 2014; aceptado el 10 de junio de 2015

Disponible en Internet el 11 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Fibrilación auricular;
Anticoagulación;
Calidad;
Tiempo en rango terapéutico

Resumen

Objetivo: Calcular el tiempo en rango terapéutico (TRT) de los pacientes con fibrilación auricular no valvular anticoagulados del Centro de Salud de Aravaca, y la puntuación en la escala CHADS₂.

Emplazamiento: Zona básica de salud de Aravaca (Madrid).

Diseño: Estudio retrospectivo observacional.

Participantes: La Comunidad de Madrid facilita un listado de los pacientes con fibrilación auricular no valvular y tratamiento anticoagulante del centro. Se excluyen aquellos con menos de 8 INR, los que comenzaron el tratamiento después de enero 2011, interrumpieron el tratamiento por procesos intercurrentes o presentaban cáncer o coagulopatías. El periodo de estudio es del 1-01-2012 al 1-01-2013.

Mediciones principales: El TRT (fracción de INR en rango) fue la variable principal. También se calculó la puntuación en la escala CHADS₂.

Resultados: Obtuvimos un valor de TRT de 56,28% (59,5-53,1) de una muestra de 963 INR. El 52% de los pacientes tenían un TRT < 60%. Los pacientes fueron 65, con una media de edad de 80 ± 7,5 años. La distribución de los factores de riesgo de la escala CHADS₂ fue: insuficiencia cardíaca 18,5%; hipertensión arterial 80%; diabetes 29,2%, y episodios embólicos 18,5%.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mamenlobon@hotmail.com (M.C. Lobón Agúndez).

KEYWORDS

Atrial fibrillation;
Anticoagulation;
Quality;
Time in therapeutic
range

Conclusión: El resultado del TRT de nuestra muestra es subóptimo (<60%), lo que implica un mayor riesgo de episodios cardioembólicos y un aumento de la probabilidad de sangrado. Creemos necesario incorporar a nuestra práctica clínica una medida objetiva de la calidad de la anticoagulación que identifique los pacientes mal controlados para introducir medidas correctoras.

© 2014 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Evaluation of the quality control of anticoagulation in patients with atrial fibrillation in a Primary Health Care Area of Madrid

Abstract

Objective: To calculate the time in therapeutic range (TTR), as well as the scores on the CHADS₂ scale in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation, attending the Primary Care Health Centre of Aravaca.

Location: Basic health area of Aravaca (Madrid).

Design: Retrospective observational study.

Participants: The Community of Madrid provides a list of patients with non-valvular atrial fibrillation and on anticoagulant therapy in the centre. Excluding those with less than 8 INRs, who began treatment after January 2011, interrupted by inter-current treatment or had cancer or coagulopathy. The study period is from 1 January 2012 to 1 January 2013.

Main measurements: The TTR (fraction of INRs in range) was the primary endpoint. The score was also calculated on the CHADS₂ scale.

Results: A value of 56.28% TTR (59.5-53.1) was obtained from a sample of 963 INRs. Just over half (52%) of patients had a TTR < 60%. There were 65 patients with a mean age of 80 ± 7.5 years. The distribution of risk factors for the CHADS₂ scale was: Heart failure 18.5%; hypertension 80%; diabetes 29.2%, and embolic events 18.5%.

Conclusion: The results of our sample TTR is suboptimal (<60%), which implies an increased risk for embolic episodes and increased likelihood of bleeding. We need to incorporate into our clinical practice an objective measure of the quality of anticoagulation in order to identify poorly controlled patients and introduce corrective measures.

© 2014 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La fibrilación auricular no valvular (FANV) es la arritmia más frecuente en los países industrializados. En el estudio OFRECE¹ se ha estimado que la prevalencia en España es del 4,4%, que correspondería a más de un millón de personas, aumenta progresivamente a partir de los 60 años, y en mayores de 80 alcanza el 17,7%. Estas cifras difieren del 1-2% que se manejaba anteriormente en la literatura².

Es importante por su capacidad de producir 5-6 veces más accidentes cerebrovasculares agudos (ACVA) isquémicos cardioembólicos³, que son más invalidantes, más recurrentes, precisan un tiempo mayor de hospitalización⁴ y se asocian al doble de mortalidad³. Se considera a la FANV como el segundo factor de riesgo tras la hipertensión, como lo demuestra el registro español EPICE (18,4%)⁵. Por ello, su prevención con tratamiento anticoagulante es clave, como se ha demostrado de forma concluyente en diferentes estudios^{6,7}.

En Atención Primaria, para estratificar el riesgo de ACVA y dependiendo de este indicar la anticoagulación se aplica

la escala CHADS₂⁸, en la que si es mayor o igual a 2 estaría indicada, sin olvidar valorar el riesgo de sangrado.

Hasta hace unos años solo contábamos con los fármacos dicumarínicos o antivitamina K, pero actualmente disponemos de nuevos anticoagulantes orales, como dabigatrán, ribaroxabán y apixabán, que han demostrado la no inferioridad y la superioridad en algunos⁹⁻¹¹ para la prevención de eventos embólicos en pacientes con FANV, y con una mayor seguridad de uso.

Se ha demostrado que el tratamiento con antivitamina K debe ser de la máxima calidad para que sea efectivo y evitar complicaciones¹². Hasta tal punto es importante esta calidad que en varios estudios en condiciones de la vida real se ha observado que la disminución del riesgo relativo de ACVA es del 50% en centros especializados en anticoagulación y de entre un 35-22% en el ámbito de la Atención Primaria, en comparación con el 65% calculado en los ensayos clínicos^{6,7}.

Para medir esta calidad se recomienda calcular el tiempo en rango terapéutico (TRT)^{13,14} porque se ha demostrado que un valor inferior a 58-60%¹² significaría una pérdida de la eficacia en la prevención de eventos tromboembólicos,

mientras persistiría el riesgo de hemorragia mayor. Existen 3 formas de calcularlo, pero no existe un consenso sobre cuál es la más adecuada. Estas son: la interpolación lineal de Rosendaal, la fracción de INR en rango y un corte transversal del registro de INR. En un estudio que compara los 3 métodos¹⁴ no encontraron diferencias entre los 2 últimos, pero sí con el método de Rosendaal, que fue inferior, sin que los autores supieran explicar el porqué. En cambio, en el reciente estudio de la Comunidad de Madrid¹⁵, obtienen que el porcentaje de INR infravalora el grado de control, explicándolo porque los pacientes peor controlados precisan más determinaciones, y de esta forma están más representados. Por ello, los autores recomiendan el método de Rosendaal y, en caso de no ser posible su uso, el análisis transversal del último INR, puesto que es el que más se aproxima a la interpolación lineal en su trabajo.

Varios estudios^{12,16} han calculado este parámetro, observándose valores entre el 44-78% en los distintos países participantes, incluida España, donde estos se sitúan entre el 64,9-66%¹⁶; todos estos datos, obtenidos en el contexto de ensayos clínicos y a nivel hospitalario. En el ámbito de la Atención Primaria el TRT es inferior al observado en clínicas especializadas en anticoagulación, y también variable según el país del estudio (Finlandia 65%; Italia 56%, y EE. UU. 53,7%)¹⁷⁻¹⁹. En España estos datos son escasos, a pesar de que el control de estos pacientes se realiza mayoritariamente en este nivel.

El objetivo principal de nuestro estudio es calcular el TRT de los pacientes con FANV anticoagulados con fármacos anti-vitamina K en el Centro de Salud de Aravaca, situado en el área noroeste de Madrid.

Como objetivos secundarios nos proponemos medir la puntuación en la escala CHADS₂ de nuestros pacientes y el TRT para cada una de las posibles puntuaciones en la misma, y calcular la prevalencia de episodios de tromboembolismo y hemorrágicos.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo y transversal en el Centro de Salud de Aravaca, en la zona noroeste de Madrid. La población atendida es aproximadamente de 28.000 pacientes mayores de 14 años, de los que un 19% (5.300 pacientes) son mayores de 65 años, y de estos, unos 1.250 (23%) están institucionalizados en residencias.

Se revisaron todas las determinaciones de INR realizadas durante el año 2012 de 65 pacientes con FANV, anticoagulados con dicumarínicos y que habían iniciado el tratamiento al menos un año antes (antes del 1 de enero de 2011). Se excluyeron los pacientes que se habían realizado menos de 8 determinaciones de INR durante el año de seguimiento, aquellos sometidos a intervenciones quirúrgicas que requerían la suspensión temporal de la anticoagulación y lo que tenían historia de cáncer o enfermedad relacionada con la coagulación, por su probable influencia en el control de la misma. Esta muestra se obtiene a través del Departamento de Informática del Servicio de Salud de la Comunidad de Madrid, que nos facilita un listado de todos los pacientes del centro con el episodio de fibrilación auricular y en tratamiento con acenocumarol.

Para el cálculo del TRT, principal objetivo del estudio, se consideró la proporción de INR que se encontraban en rango, sobre todo por su sencillez de cálculo. Se consideró como óptimo un TRT mayor o igual a 60%.

Así mismo, como objetivos secundarios calculamos la escala CHADS₂ (insuficiencia cardíaca = 1 punto; hipertensión arterial = 1 punto; edad mayor o igual a 75 años = 1 punto; diabetes mellitus = 1 punto; ACVA, accidente isquémico transitorio o embolismo sistémico previo = 2 puntos) de todos los pacientes para estratificar el riesgo de ACVA y calcular la calidad de la anticoagulación según este riesgo, y buscamos episodios hemorrágicos y tromboembólicos y los INR asociados a los mismos.

Las variables cuantitativas continuas se recogen como media \pm desviación estándar y se comparan utilizando la t de Student. Las variables cualitativas se presentan como porcentajes con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y se comparan con la prueba de Chi-cuadrado.

El estudio obtuvo la aprobación del Comité de Investigación y Ética de nuestra Área de Salud.

Resultados

Los pacientes con FANV anticoagulados con dicumarínicos seguidos en nuestro centro y que cumplían los criterios de inclusión fueron 65, de los que el 47,7% fueron varones con una media de edad de $80,3 \pm 7,4$ años, y un 52,3% mujeres con una media de edad de $79,8 \pm 7,7$ años.

Entre los factores de riesgo incluidos en la escala CHADS₂ destaca la mayor proporción de diabéticos (45,2%) entre los varones, alcanzando esta diferencia significación estadística con una $p=0,007$. Los casos de ACVA son próximos al doble en las mujeres (23,5 frente al 12,9%), sin que esta diferencia sea estadísticamente significativa.

La media de puntuación en la escala CHADS₂ es de $2,4 \pm 1,2$, prácticamente igual en ambos sexos. El 79,9% de todos los pacientes tienen una puntuación mayor o igual a 2 en dicha escala, que sería una clara indicación de anticoagulación.

Todas estas características se resumen en la [tabla 1](#).

En cuanto a los INR analizados, se contabilizaron un total de 963, de los cuales 542 (56,2%) estaban dentro del rango terapéutico (2-3), 206 (21,4%) eran < 2 ($1,1-1,9$) y 215 (22,3%) > 3 ($3,1-6,9$). Se obtiene un TRT del 56,28%, con un IC 95% de 59,5-53,1, mayor en las mujeres (59,2%; IC 95% 63,7-54,7), con una $p=0,068$. El 52% de los pacientes tenían un TRT $< 60\%$.

La media de INR por paciente fue de $14,8 \pm 2,9$.

Se observa una tendencia al aumento del TRT según se incrementa la puntuación en la escala CHADS₂, con una $p=0,06$.

Estos resultados se resumen en la [tabla 2](#).

Solo se ha encontrado un episodio tromboembólico en el periodo de estudio, sin conseguir información sobre el INR en el momento del evento, y ninguna hemorragia mayor.

Discusión

El valor obtenido del TRT en nuestro centro, que era el objetivo principal del estudio, ha sido del 56,28% (IC 95% 59,5-53,1), inferior al 60% considerado como límite para una

Tabla 1 Características de los pacientes de la muestra

	Total (N = 65)	Varones (n = 31; 47,7%)	Mujeres (n = 34; 52,3%)
Edad en años, media \pm DE	80 \pm 7,5	80,3 \pm 7,4	79,8 \pm 7,7
<i>Factores de riesgo de la escala CHADS₂, % (IC 95%)</i>			
HTA	80 (90,5-69,5)	77,4 (93,7-61,1)	82,4 (93,2-65,5)
DM	29,2 (41,1-17,4)	45,2 (60,9-22,9); p < 0,01	14,7 (31,1-4,9)
ICC	18,5 (28,7-8,3)	16,1 (33,7-5,4)	20,6 (35,6-5,5)
ACVA, TIA, ETE	18,5 (28,7-8,3)	12,9 (29,8-3,6)	23,5 (39,3-7,8)
<i>Puntuación de la escala CHADS₂, % (IC 95%)</i>			
0	6,2 (15-1,7)	3,2 (16,7-0,08)	8,8 (23,7-1,9)
1	13,8 (23-4,7)	16,1 (33,7-5,4)	11,8 (27,4-3,3)
2	36,9 (49,4-24,4)	38,7 (57,5-19,9)	35,3 (52,8-17,8)
3	21,5 (32,3-10,8)	22,6 (38,9-6,2)	20,6 (35,6-5,5)
4	16,9 (26,8-7)	12,9 (29,8-3,6)	20,6 (35,6-5,5)
5	4,6 (12,9-1)	6,5 (21,4-0,8)	2,9 (15,3-0,1)
6	0 (5,5-0)	0 (11,2-0)	0 (10,3-0)
Puntuación de la escala CHADS ₂ , media \pm DE	2,4 \pm 1,2	2,4 \pm 1,2	2,4 \pm 1,3

Tabla 2 Tiempo en rango terapéutico total y según la puntuación en la escala CHADS₂

	INR (963/542)	INR varones (478/255)	INR mujeres (485/287)
TRT, % (IC 95%)	56,3 (59,5-53,1)	53,3 (57,9-48,7). NS; p = 0,068	59,2 (63,7-54,7)
INR/paciente, media \pm DE	14,8 \pm 2,9		
<i>TRT/puntuación escala CHADS₂, % (IC 95%)</i>			
0	61,5 (75,7-47,4)		
1	51,2 (60,2-42,2)		
2	51,4 (56,6-46,1)		
3	61,3 (67,9-54,8)		
4	61,4 (69,7-53,1)		
5	63,6 (79-48,3)		
6	0. NS; p = 0,06		

anticoagulación eficaz para la prevención de episodios tromboembólicos con la máxima seguridad, de acuerdo con la información disponible¹⁷. No obstante, no difiere tanto de otros estudios españoles, que obtuvieron un 53% en Madrid²⁰, un 63,5% en Málaga²¹, un 66% si se consideraba el último INR o un 33% si se tenían en cuenta los 3 últimos en el estudio FIATE²² a nivel nacional, o un 58,8% utilizando nuestro método, un 66,8% con el método de Rosendaal y un 70,5% con el trasversal del último INR en Madrid¹⁵, aunque este estudio incluye todos los pacientes anticoagulados por cualquier causa que precisen un INR entre 2-3.

Comparando nuestro resultado con los de estudios de otros países como Suecia (76,2%)²³ y Finlandia (65%) parece que tienen una mejor calidad en el tratamiento anticoagulante, mientras que en Italia (56%) y EE. UU. (53,7%) apenas hay diferencias, aunque todos ellos utilizan el método de Rosendaal para calcularlo. Estos datos, como ya se comentó en la introducción, son en el ámbito de la Atención Primaria y en condiciones de la vida real, como en nuestro estudio.

A pesar de que el TRT es subóptimo, los pacientes con mayor riesgo de presentar un evento embólico, es decir, aquellos con mayor puntuación en la escala CHADS₂ (3, 4

y 5), están mejor controlados (TRT 61,3, 61,4% y 63,6%, respectivamente) con una p = 0,06. Esto podría explicarse porque al tener más enfermedades de base el seguimiento es más estrecho.

En cuanto a nuestra población, destaca la edad media avanzada de la misma (80 \pm 7,5), mayor que la del estudio FIATE²² y la del CHRONOS-TAO¹⁵, y que probablemente se deba a una característica peculiar de nuestra zona básica de salud. Esta población envejecida suele conllevar pluripatología y polifarmacia, que dificultan más aún el control con acenocumarol.

Otro aspecto a destacar es la distribución de los factores de riesgo incluidos en la escala CHADS₂, que difiere también de la hallada en el estudio de Lobos-Bejarano et al., de tal forma que hay mayor proporción de hipertensos (80 frente a 75,3%), diabéticos (29,2 frente a 27,2%) y sobre todo de ACVA (18,5 frente a 9,8%), siendo nuestro resultado semejante al del registro español EPICES⁵. Estos datos explican la diferencia en la puntuación en la escala CHADS₂ entre los 2 estudios (CHADS₂ mayor o igual a 2: 79,9 frente a 68,8%). Aunque hay que tener en cuenta las limitaciones en cuanto a que ambos estudios son retrospectivos y trasversales y nuestra muestra no es aleatoria y se limita a un único centro.

Nos ha llamado la atención que un 6% de los pacientes tengan una puntuación de 0 en la escala CHADS₂ y reciban tratamiento anticoagulante sin estar indicado. Es posible una indicación adicional, como la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, o un error en el registro en la historia electrónica de los factores de riesgo incluidos o no en la escala. En el caso de los que tienen una puntuación de 1, que son un 13,4%, además puede ocurrir que se haya aplicado la otra escala disponible para valorar la anticoagulación (CHA₂DS₂-VASc), y que en esta sí haya una puntuación de 2 o mayor. Aún así, esta proporción es inferior a la del FIATE²² (19,4 frente a 31,2%), probablemente porque el número de pacientes es mucho menor.

El hecho de no haber observado ningún evento hemorrágico y solo uno embólico en el periodo de tiempo analizado puede explicarse por el pequeño tamaño de la muestra, por un periodo corto de tiempo de evaluación, así como por un posible error de registro.

Conclusión

Por los resultados en los ensayos con los nuevos anticoagulantes orales es posible que estemos ante un cambio en la forma de anticoagular a nuestros pacientes con FANV, aunque con la debida prudencia, porque será el uso de estos nuevos fármacos en condiciones de la vida real el que nos demostrará su lugar en la terapéutica anticoagulante.

El TRT en pacientes con FANV anticoagulados con acenocumarol no es óptimo, lo que conduce a una disminución de la eficacia del tratamiento, con una mayor posibilidad de efectos adversos. Por ello creemos necesaria una profunda reflexión sobre posibles mejoras en el control de la anticoagulación de los pacientes con FANV. Quizás sean necesarios más esfuerzos en mantener formados a los profesionales que manejan esta medicación, introducir programas informáticos de dosificación, incidir en una mejor educación del paciente, identificar a los enfermos peor controlados mediante un método estandarizado y que se pueda calcular fácilmente, ya sea el TRT u otros, y que se pueda integrar en la historia informatizada; y, si tras introducir medidas correctoras no se consiguen los objetivos, derivar a unidades especializadas en anticoagulación o plantearnos utilizar los nuevos anticoagulantes orales.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este trabajo no ha contado con ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:259–69.
- García-Acuña JM, González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, González Maqueda I, Listerri JL. Permanent atrial fibrillation in heart disease in Spain. The CARDIOTENS study 1999. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:943–52. Spanish.
- Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation); North American Society of Pacing and Electrophysiology. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 2001;104:2118–50.
- Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke.* 2009;40:235–40.
- Arias-Rivas S, Vivancos-Mora J, Castillo J, en nombre de los investigadores del registro EPICES. Epidemiología de los subtipos de ictus en pacientes hospitalizados atendidos por neurólogos: resultados del registro EPICES (I). *Rev Neurol.* 2012;54:385–93.
- Cooper NJ, Sutton AJ, Lu G, Khunti K. Mixed comparison of stroke prevention treatments in individuals with nonrheumatic atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2006;166:1269.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857–67.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al., European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31:2369–429.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al., RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: An analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010;376:975–83.
- ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J.* 2010;159:340–7.e1.
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with

- warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33:2821–30.
12. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al., ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118:2029–37.
 13. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69:236–9.
 14. Schmitt L, Speckman J, Ansell J. Quality assessment of anticoagulation dose management: Comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *J Thromb Thrombolysis*. 2003;15:213–6.
 15. Alonso Roca R, Figueroa Guerrero CA, Mainar de Paz V, Arribas García MP, Sánchez Perruca L, Rodríguez Barrientos R, et al. Grado de control del tratamiento anticoagulante oral en los centros de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid: estudio CHRONOS-TAO. *Med Clin (Barc)*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.09.023>.
 16. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al., RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: An analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975–83.
 17. Hallinen T, Soini EJ, Asseburg C, Kuosmanen P, Laakkonen A. Warfarin treatment among Finnish patients with atrial fibrillation: Retrospective registry study based on primary healthcare data. *BMJ Open*. 2014;4:e004071. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004071.
 18. Degli Esposti L, Sangiorgi D, di Pasquale G, Gensini GF, Iori I, Buda S, et al. Adherence to treatment and anticoagulation control in vitamin K antagonist-treated patients: An administrative databases analysis in a large Italian population. *Farmeconomia*. 2011;12:63–9.
 19. Dlott JS, George RA, Huang X, Odeh M, Kaufman HW, Ansell J, et al. National assessment of warfarin anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129:1407–14.
 20. Cañada A, Mena JM, Sánchez L, Rodríguez D, Cárdenas J. Mejora de la seguridad y evaluación de los resultados del proceso de anticoagulación oral implantado en un área de atención primaria. *Rev Calidad Asistencial*. 2007;22:287–98.
 21. Molina MP, Sánchez-Garrido R, Rodríguez MI, Martínez JL, Escobar JL. Control del tratamiento anticoagulante oral en atención primaria de la provincia de Málaga. *Rev Calidad Asistencial*. 2006;21:293–8.
 22. Lobos-Bejarano JM, del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquivias G, et al. Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en atención primaria en España: Estudio FIATE. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:279–86.
 23. Wieloch M, Själander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: Reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *Eur Heart J*. 2011;32:2282–9.