



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



ORIGINAL

Grado de control y cumplimiento terapéutico de la anticoagulación con acenocumarol en Atención Primaria



F.J. Precioso Costa*, M.J. Larré Muñoz, F.M. Navarro Ros, Y.A. Silvero, L. Garrido Sepúlveda y J.L. Llisterri Caro

Centro de Salud Ingeniero Joaquín Benlloch, Valencia, España

Recibido el 27 de marzo de 2015; aceptado el 14 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 18 de noviembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Acenocumarol;
Atención Primaria;
Control

Resumen

Objetivos: Determinar el grado de control y cumplimiento terapéutico en una muestra de pacientes tratados con acenocumarol asistidos en Atención Primaria.

Material y métodos: Estudio descriptivo transversal realizado en pacientes diagnosticados de fibrilación auricular no valvular tratados con acenocumarol en Atención Primaria. Se recogieron los datos de los pacientes que disponían de los valores de la *International Normalized Ratio* (INR, «razón normalizada internacional») de los últimos 6 meses en la consulta del centro de salud. Se consideró control de INR inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro del rango terapéutico fue inferior al 60% en los últimos 6 meses. Se realizó valoración de cumplimiento por entrevista telefónica mediante el Test de Morisky-Green.

Resultados: Se incluyeron 191 pacientes, 110 mujeres (57,6%), con una edad media de $76,5 \pm 9,4$ años. Setenta y seis pacientes (39,8%) estaban en rango terapéutico (INR: 2-3) y 115 pacientes (60,2%) fuera de rango (por debajo de 2 el 20,9% y por encima de 3 el 39,3%). El 62,9% de los varones y el 58,2% de las mujeres estaban mal controlados ($p < 0,05$). El mal control de INR aumentó hasta la edad de 85 años (< 75 años: 57,8%; 75-85 años: 67,6%; > 85 años: 61,5%). Respondieron al cuestionario de cumplimiento 90 pacientes (78,3%), siendo cumplidores 74 (82,2%) y no cumplidores 16 (17,8%).

Conclusiones: Seis de cada 10 pacientes que están en tratamiento con acenocumarol están fuera de rango y casi 2 de cada 10 pacientes fuera de rango no cumple el tratamiento con acenocumarol. Llamamos la atención sobre la necesidad de evaluar sistemáticamente el cumplimiento terapéutico en los pacientes anticoagulados en Atención Primaria.

© 2015 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javiprecic@gmail.com (F.J. Precioso Costa).

KEYWORDS

Acenocoumarol;
Primary Care;
Control

Level of control and treatment adherence of anticoagulation with acenocoumarol in Primary Care

Abstract

Objectives: To determine the level of control in treatment compliance in a sample of patients who were treated with acenocoumarol attended in Primary Care settings.

Material and methods: Cross-sectional study. Patients with non-valvular atrial fibrillation treated with acenocoumarol were included. The sample size was calculated based on previous studies. Data of patients who possessed International Normalized Ratio (INR) values in last 6 months in medical consult were collected. It was considered that the INR control was inadequate when the percentage of INR values within the therapeutic range was less than 60% in the last 6 months. Assessment of compliance by telephone interview was conducted by the Morisky-Green Test.

Results: One hundred and ninety-one patients, 110 women (57.6%) with an average age of 76.5 ± 9.4 years were included. Seventy-six patients (39.8%) were in therapeutic range (INR: 2-3) and 115 patients (60.2%) were out of range (below 2 the 20.9% and above 3 the 39.3%). Poor control of INR increased to the age of 85 years (< 75 years: 57.8%; 75-85 years: 67.6%; > 85 years: 61.5%). Ninety patients responded to the compliance questionnaire (78.3%), being compliant 74 (82.2%) and non-compliant 16 (17.8%).

Conclusions: Six of 10 patients undergoing treatment with acenocoumarol are out of range and nearly 2 of each 10 patients out of range does not accomplish the treatment. We call attention to the need to make a systematically review of adherence in anticoagulated patients attended in Primary Care settings.

© 2015 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una causa importante de morbimortalidad, dado que aumenta el riesgo de muerte, de presentar insuficiencia cardíaca congestiva y de fenómenos tromboembólicos, entre los que debe destacarse el accidente cerebrovascular^{1,2}.

El tratamiento de la FA tiene 3 objetivos básicos, que no son excluyentes³: corrección del trastorno del ritmo con reversión a ritmo sinusal, control de la frecuencia cardíaca y prevención del tromboembolismo. La decisión de iniciar tratamiento antitrombótico en la FA debe basarse en criterios de riesgo³. Una de las propuestas para estimar el riesgo de ictus es la *escala CHADS₂ -Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke (doubled)-*⁴, un procedimiento sencillo y fácil de recordar para estratificar el riesgo de accidente cerebrovascular; se aconseja su utilización especialmente por los médicos de Atención Primaria (AP) y los no especialistas.

Los antagonistas de la vitamina K (dicumarínicos y warfarina) constituyen el tratamiento de elección para reducir el riesgo cardioembólico en la prevención del ictus en pacientes con FA. En nuestro país se utiliza mayoritariamente acenocoumarol, mientras que en los países anglosajones prevalece el uso de warfarina. El principal problema del tratamiento anticoagulante es que hay que ajustar permanentemente su dosis en función de los resultados de la *International Normalized Ratio* (INR, «razón normalizada internacional») con el fin de reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas, ya que el intervalo que separa la

dosis farmacológica de la iatrogénica es muy estrecho, precisando controles clínicos y biológicos muy frecuentes, que en el mejor de los casos no excede de las 6 semanas.

En nuestro país se calcula que aproximadamente el 1,5% de la población recibe acenocoumarol (800.000 pacientes)⁵, siendo la causa más frecuente para recibir este tratamiento la FA crónica no valvular. A pesar de que los controles se han simplificado mucho en los últimos tiempos con la disponibilidad de coagulómetros portátiles, en los estudios clínicos se encuentra un amplio margen de variación en el tiempo que los pacientes permanecen en rango terapéutico (entre el 30-85%)⁶. Los pacientes con INR fuera de rango tienen un riesgo aumentado de trombosis o hemorragias, superior cuanto mayor es la desviación⁷. En nuestro país, una investigación reciente en AP, en pacientes con FA, ha mostrado que más del 80% de los pacientes reciben anticoagulación oral, encontrándose la última INR en rango terapéutico en el 66% de ellos⁸.

Por otra parte, la investigación del cumplimiento terapéutico farmacológico en la práctica clínica por parte de los profesionales sanitarios no es habitual. Actualmente escasos médicos conocen si sus pacientes son cumplidores en la toma de medicamentos porque ni siquiera interrogan a estos sobre su consumo⁹. Esto es particularmente grave en el tratamiento con anticoagulantes por las consecuencias clínicas que entraña la falta de observancia en estos pacientes.

Con base en las premisas anteriores se ha diseñado un estudio con el objetivo de evaluar el grado de control del tratamiento con acenocoumarol y evaluar el cumplimiento terapéutico de los pacientes anticoagulados que presentan INR fuera de rango normal (2-3).

Material y métodos

Población diana

El estudio se realizó en el Centro de Salud Joaquín Benlloch, perteneciente al Departamento del Dr. Peset de la Comunidad Valenciana, que atiende a una población de unos 32.000 habitantes, hábitat urbano, eminentemente industrial y de nivel socioeconómico medio-alto, atendido por 16 facultativos de Medicina de Familia, 5 pediatras, 18 enfermeras y 2 matronas.

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio observacional transversal, analítico, utilizando como fuente de datos los registros de acenocumarol en una muestra representativa de pacientes controlados en el centro de salud durante el periodo comprendido entre mayo-junio de 2013.

Criterios de selección

Los criterios de selección de los pacientes son los que se detallan a continuación:

- a) Criterios de inclusión:
 - Enfermos diagnosticados de FA crónica no valvular.
 - Pacientes tratados con acenocumarol durante al menos los 6 últimos meses y que presenten al menos 6 controles de INR.
 - Ambos sexos y edad superior a 55 años.
 - Consentimiento para participar en el estudio.
- b) Criterios de exclusión:
 - Pacientes afectos de FA valvular o trombosis venosa profunda.
 - Pacientes tratados con acenocumarol durante menos de 6 meses.
 - Pacientes ingresados o institucionalizados.
 - Tratamientos con fármacos que podrían modificar sensiblemente los valores de INR (antiinflamatorios no esteroideos, ácido acetil salicílico y otros antiagregantes).
 - Enfermedades graves concomitantes: neoplasias, inmunodeficiencias, etc.
 - Alcoholismo crónico/drogadicción.
 - Propia decisión del paciente.
 - Cualquier factor de índole mental o social que, a juicio del investigador, dificulte o imposibilite la inclusión en el estudio.

Método y fuente de datos

Los datos de cada persona, recogidos por un muestreo consecutivo a través de la hoja de control de acenocumarol a medida que acudían a consulta, se registraron en una ficha que incluyó las variables: edad, sexo, motivo del tratamiento anticoagulante e INR de los últimos 6 meses. Se consideró mal control de INR cuando el porcentaje de pacientes con estos valores dentro del rango terapéutico fuese inferior al 60%, según recomienda el Ministerio de Sanidad, Servicios

Sociales e Igualdad. El control se realiza en nuestro centro de forma automatizada por el personal de enfermería 2 días a la semana. En el caso de que el paciente se encuentre dentro de rango de INR, se mantiene la pauta del hematólogo. En el caso de que se encuentre fuera de rango se remite nueva pauta de forma automática ajustada por el hematólogo. En los pacientes mal controlados (INR fuera de rango) se valoró el cumplimiento terapéutico mediante el Test de Morisky-Green¹⁰ por entrevista telefónica (al haber pacientes dependientes y de movilidad reducida que impedía su desplazamiento al centro de salud). Este test está compuesto por 4 preguntas diseñadas de forma sencilla y clara.

- 1.^a) ¿Se olvida alguna vez de tomar el medicamento para la coagulación?
 - 2.^a) ¿Lo toma a la hora indicada?
 - 3.^a) ¿Deja de tomar su medicación cuando se encuentra bien?
 - 4.^a) ¿Deja usted de tomarlo si alguna vez le sienta mal?
- Se consideró cumplidor del tratamiento si contestaba afirmativamente a la segunda pregunta y de forma negativa a las 3 restantes.

Tamaño muestral

Según estudios previos, la prevalencia de mal control con acenocumarol en España es de aproximadamente el 30% (3 controles)⁸. Considerando una población tratada con este fármaco de alrededor del 1,5%⁵, un tamaño muestral de 180 pacientes proporciona una precisión $\pm 3\%$ para estimar el porcentaje de pacientes necesarios, con un intervalo de confianza del 95%. Suponiendo un 5% de pacientes no válidos para el análisis, el número mínimo de pacientes a seleccionar es de 189.

Descripción del protocolo del estudio

El diagnóstico de mal control del tratamiento se realizó utilizando la hoja de anticoagulación disponible en la historia clínica de cada paciente en el programa informático Abucasis, a medida que acudían a la consulta de acenocumarol.

El diagnóstico de mal control se efectúa cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico fue inferior al 60% en el periodo de valoración de al menos los últimos 6 meses.

En los pacientes diagnosticados de mal control se procedió a la valoración del cumplimiento por un facultativo del centro de salud utilizando el Test de Morisky-Green.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se describen mediante porcentajes con frecuencias absolutas y relativas. Para la descripción de las variables continuas se utiliza la media, la desviación típica, la mediana, el mínimo y el máximo, incluyendo el número total de valores válidos. Para la comparación de subgrupos de pacientes se utilizan para las variables cuantitativas pruebas paramétricas (t de Student o ANOVA) o no paramétricas (Mann-Whitney o Kruskal-Wallis), según las características propias de las variables en estudio. Para las variables cualitativas se realiza la prueba Chi-cuadrado.

Tabla 1 Porcentajes de control y no control de INR según el número de determinaciones

	Control	No control	p
Última determinación	113 (59,5)	78 (40,5)	< 0,01
Dos últimas determinaciones	217 (56,8)	165 (43,2)	< 0,01
Tres últimas determinaciones	324 (56,5)	249 (43,6)	< 0,01
Cuatro últimas determinaciones	433 (56,7)	331 (43,3)	< 0,01
Cinco últimas determinaciones	511 (53,5)	444 (46,5)	< 0,01
Seis determinaciones	600 (52,4)	546 (47,6)	< 0,01

Los datos se expresan como el número total de individuos que presentaron criterios de definición de la variable y, entre paréntesis, el porcentaje.

El nivel de significación bilateral fue del 0,05 para todas las pruebas estadísticas. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS® versión 15.0.

Resultados

Descripción de la muestra

Se evaluaron un total de 211 hojas de control de acenocumarol, de las que se rechazaron 20 (9,4%) por incumplir el protocolo o presentar datos incoherentes o incompletos, resultando la muestra final de 191 pacientes, con una edad media de $76,5 \pm 9,4$ años y un 57,6% de mujeres.

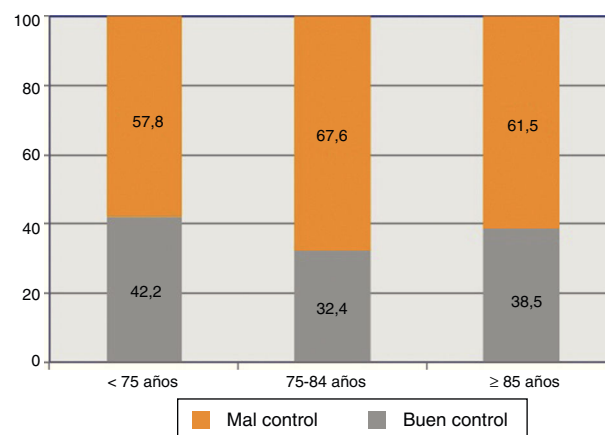
El 30,4% de los pacientes tenía menos de 75 años, el 50,8% entre 75 y 84 años, y el 18,8%, 85 o más años.

Valores y control de INR

Los valores medios de INR en los 191 pacientes fue de $2,71 \pm 0,06$. En las mujeres este porcentaje fue de $2,66 \pm 0,08$, y en los varones, de $2,77 \pm 0,11$ ($p < 0,05$).

El 40,5% de los pacientes presentaba su último INR fuera de rango terapéutico. Evaluando los 3 últimos INR disponibles para cada paciente, el 43,6% estaba fuera de rango terapéutico, y cuando se consideraban 6 determinaciones, el 47,6% (tabla 1).

El porcentaje de pacientes con valores de INR (rango terapéutico inferior al 60% en los últimos 6 meses) fue del 60,2% ($n = 115$). En la tabla 2 se describen los valores de INR por grupos de edad en los 6 últimos controles.

**Figura 1** Porcentaje de pacientes con mal control de INR por intervalos de edad. Mal control de INR: rango terapéutico inferior al 60% en los últimos 6 meses.

Se observaron diferencias significativas en los porcentajes de pacientes controlados en las 6 determinaciones según la edad del paciente (fig. 1), observándose que esta influía desfavorablemente en el control del INR ($p < 0,01$).

Valoración del cumplimiento

Respondieron al cuestionario de cumplimiento 90 pacientes (78,3%), y 25 no respondieron (21,7%). De los 90 pacientes que respondieron, fueron cumplidores 74 (82,2%) y no cumplidores 16 (17,8%). De los cumplidores, el 52,7% eran mujeres y el 47,3% varones ($p < 0,05$), y de los no cumplidores, el 50% eran mujeres y el 50% varones ($p = NS$). La edad media de los incumplidores fue de $70,4 \pm 12,5$ años, y la de los cumplidores, de $76,5 \pm 9,5$ ($p < 0,05$). En la tabla 3 se describen los valores de INR según se trate de cumplidores o no cumplidores.

El motivo más frecuente de incumplimiento terapéutico fue el olvido, con 11 casos (68,8%), seguido de no tomar la medicación en la hora indicada con 3 casos (18,8%), un caso (6,2%) que dejó de tomar el acenocumarol porque le sentaba mal y otro (6,2%) que dejó de tomar la medicación porque se encontraba con el INR en rango.

Discusión

Los principales resultados de nuestro estudio indican que el 60% de los pacientes anticoagulados con acenocumarol en nuestro centro están mal controlados, y de estos, el 17,8% no cumplen el tratamiento farmacológico.

Tabla 2 Valores de INR según grupos etarios

	< 75 años (n = 58)	75-84 años (n = 97)	≥ 85 años (n = 36)	p
INR < 2	59 (16,9)	104 (17,9)	41 (18,5)	< 0,01
INR entre 2-3	179 (51,2)	304 (52,2)	95 (43)	< 0,01
INR > 3	110 (31,6)	174 (29,9)	85 (38,5)	< 0,01

Los datos se expresan como número total de INR que presentaron criterios de definición de la variable y, entre paréntesis, el porcentaje.

Tabla 3 Valores de INR según el cumplimiento en pacientes no controlados

	Cumplidores	No cumplidores	p
INR < 2	107 ± 1,6	30 ± 1,6	< 0,01
INR 2-3	186 ± 0,9	42 ± 0,6	< 0,01
INR > 3	205 ± 1,6	40 ± 1,7	< 0,01

Los datos se expresan como el número total de individuos que presentaron criterios de definición de la variable $\pm$ desviación estándar.

El estudio incluye una muestra representativa de pacientes con FA crónica no valvular anticoagulados y controlados en el centro de salud, de características sociodemográficas y clínicas similares a las de otros estudios^{8,11,12}.

Por lo que sabemos, hasta la fecha, ningún estudio ha valorado particularmente en AP el grado de control de la anticoagulación con acenocumarol utilizando los 6 últimos meses de INR según recomienda el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (2013)¹³.

En nuestro país, investigaciones recientes⁸ han mostrado que el 66% de los pacientes que reciben anticoagulación oral presentan un INR fuera de rango terapéutico en el último control analítico. Otros estudios realizados en AP encuentran resultados algo superiores, con porcentajes del 75,4¹⁴ y 70,5%¹⁵. En nuestro estudio este porcentaje fue del 40,5%.

Cuando se considera para el control los 3 últimos INR, el estudio FIATE⁸ mostró que el porcentaje de pacientes en rango terapéutico desciende al 33%. Nosotros encontramos un porcentaje del 43,6%, lo cual expresa la dificultad en obtener un buen control del INR en la práctica clínica.

Sin embargo, en nuestro estudio hemos seguido las recomendaciones del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (Informe de Utilidad Terapéutica)¹³ para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular^{16,17}. En cualquiera de los supuestos, el periodo de valoración es de al menos los últimos 6 meses, excluyendo los INR del primer mes. En nuestro estudio, aplicando las recomendaciones referidas¹³, encontramos que el 60% de los pacientes se encuentran fuera de rango. Como hemos comentado, esta situación implica graves riesgos para el paciente y es motivo, si no hay contraindicaciones, para el cambio a los nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán) a la hora de prevenir el ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular¹³. Cuando analizamos los valores totales de INR (<2, 2-3 y >3) según la edad, encontramos que los INR menores de 2 se incrementan con la edad y los INR mayores de 3 aumentan a partir de los 85 años, lo cual implicaría una mayor dificultad de mantener el rango terapéutico de INR por encima de esta edad. Del mismo modo, cuando comparamos porcentajes de pacientes mal controlados por intervalos de edad (criterios del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)¹³ encontramos que estos aumentan a partir de los 75 años. En este hallazgo pueden haber influido las características clínicas de los pacientes ancianos, más pluripatológicos y más polimedicados, cuestión importante por las probables interacciones medicamentosas con acenocumarol. No hemos encontrado ningún estudio hasta la fecha, realizado en AP, que analice el control de la INR utilizando las recomendaciones

del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (2013)¹³. Otro aspecto analizado en nuestro estudio ha sido el cumplimiento terapéutico. Como es sabido, en todas las situaciones en las que el tratamiento anticoagulante esté indicado, se recomienda un seguimiento clínico continuado de los pacientes en AP, evaluando el cumplimiento, así como las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante¹³.

En nuestro estudio encontramos un 21% de pacientes que no respondieron al cuestionario de cumplimiento mediante llamada telefónica repetida desde el centro de salud. De los pacientes entrevistados, más del 82% fueron normocumplidores, sin diferencias por género. Este hallazgo demuestra la concienciación de los pacientes ante una enfermedad grave y con tratamiento complejo³. Los métodos más utilizados para detectar incumplimiento son los directos (cuantifican el fármaco) y los indirectos que están basados en la medición del recuento de comprimidos o en la entrevista clínica, fundamentalmente^{18,19}. Los métodos basados en la entrevista clínica más utilizados son el test del cumplimiento autocomunicado o Test de Haynes-Sackett y el Test de Morisky-Green. En nuestro estudio hemos utilizado para valorar el cumplimiento terapéutico el Test de Morisky-Green, método sencillo y barato, pero que tiende a sobrestimar al buen cumplidor¹⁰. Es un método muy utilizado para investigar^{20,21} y valorar el cumplimiento en condiciones reales de la práctica clínica, por lo que contribuye al conocimiento de la efectividad terapéutica²². En nuestro estudio el motivo más frecuente de incumplimiento terapéutico fue el olvido (75%). Este dato invita a pensar en que existen factores determinantes, por todos conocidos, que pueden haber influido en el hallazgo (edad avanzada, deterioro cognitivo, falta de cuidador, etc.), aspectos que no hemos analizado en el estudio, pero que sin duda afectan a la observancia terapéutica. La optimización del tratamiento debe ser una prioridad absoluta. Deben procurarse tratamientos simples, utilizando el menor número posible de comprimidos o tabletas, y favorecer el uso de combinaciones fijas²³. La sustitución de los antivitaminas K (acenocumarol y warfarina) por los nuevos anticoagulantes aconseja disponer de un análisis que identifique los grupos de pacientes prioritarios para estos nuevos tratamientos y que permita, así, establecer una estrategia racional para su uso en el Sistema Nacional de Salud en las indicaciones autorizadas²⁴.

Las limitaciones de este estudio son las propias de cualquier estudio observacional que no permite la aleatorización de médicos y pacientes ni establecer una relación causa-efecto entre las asociaciones encontradas. Ha sido realizado en una muestra de pacientes de un único centro de salud urbano, por lo que podría ser interesante aumentar el tamaño muestral con los datos de otros centros. No hemos recogido datos de factores de riesgo cardiovascular, variables clínicas, variables analíticas o tratamientos farmacológicos que puedan haber influido en los resultados. Hemos valorado la observancia terapéutica con el cuestionario de Morisky-Green, todavía no validado en población tratada con anticoagulantes tipo acenocumarol, y que tiende a sobrestimar el cumplimiento¹⁰.

Aunque estas limitaciones no permiten generalizar los resultados a la población general con FA tratada con Sintrom®, creemos que nuestros hallazgos suponen un avance en el conocimiento de la situación de los pacientes

que ya han iniciado tratamiento con antivitaminas K en AP y en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico. Este aspecto es determinante a la hora de optimizar el tratamiento anticoagulante.

Llamamos la atención sobre la necesidad de desarrollar, en AP (facultativos/enfermería) y oficinas de farmacia, programas educativos (individuales, grupales) que sensibilicen al paciente respecto al impacto en su salud de la adherencia al plan terapéutico y mejoren así la misma.

Podemos concluir que los resultados de nuestro estudio indican que 6 de cada 10 pacientes tratados con acenocumarol y asistidos en AP tienen un INR fuera de rango. A mayor edad, menor grado de control. De los pacientes no controlados, 2 de cada 10 no cumplen el tratamiento farmacológico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses para el desarrollo de este estudio.

Bibliografía

1. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840-4.
2. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995;155:469-73.
3. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al., European Heart Rythm 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, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278>. Disponible en: www.escardio.org/guidelines.
4. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.
5. González-Rojas N, Giménez E, Fernández MA, Heineger AI, Martínez JL, Villar J, et al. Preferencias por los tratamientos anticoagulantes orales para la prevención a medio y largo plazo del ictus en la fibrilación auricular no valvular. *Rev Neurol*. 2012;55:11-9.
6. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: A systematic review. *Am J Med*. 2010;123:638-45.
7. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:84-91.
8. Lobos-Bejarano JM, del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquívias 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. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.12.023>.
9. Márquez-Contreras E, de la Figuera-von Wichmann M. Evaluación de la situación actual del cumplimiento terapéutico en la hipertensión arterial en España, en opinión de los pacientes. Proyecto Cumplex II. *Semergen*. 2009;35:369-75.
10. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67-74.
11. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, et al. [Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study] Spanish. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:616-24.
12. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M, Primary Care Group in the Clinical Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:47-53.
13. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de Utilidad Terapéutica UT/V3/06062013. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 18 de junio de 2013.
14. Molina MP, Sánchez-Garrido R, Rodríguez MI, Martínez JL. Anticoagulación oral en atención primaria en la provincia de Málaga. *Aten Primaria*. 2006;38:239-40.
15. Arribas L, Rodríguez T, Bravo P, Gía C, Revelles F. Anticoagulación oral en un centro de salud urbano. Resultados del primer año. *Aten Primaria*. 2002;29:338-42.
16. 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.
17. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69:236-9.
18. Piñeiro Chousa F, Gil Guillén VF, Donis Otero M, Orozco Beltrán D, Pastor López R, Merino Sánchez J. Validez de seis métodos indirectos para valorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico en la diabetes no insulino dependiente. *Rev Clin Esp*. 1997;197:555-9.
19. Márquez Contreras E, Gutiérrez Marín C, Jiménez Jerez C, Franco Rubio C, Baquero Sánchez C, Ruiz Bonilla R. Observancia terapéutica en la hipertensión arterial. Validación de métodos indirectos que valoran el cumplimiento terapéutico. *Aten Primaria*. 1995;16:496-500.
20. Espinosa J, Martell N, Llerena A, Fernández D. Cumplimiento farmacológico en el tratamiento de la hipertensión arterial. Revisión de los estudios publicados entre los años 1975 y 2011. *Semergen*. 2012;38:292-300.

21. Márquez E, Gil V, Casado JJ, Martel N, de la Figuera M, Martín JL, et al. Análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España entre los años 1984 y 2005. *Aten Primaria*. 2006;38:325–32.
22. Márquez E, Casado JJ. El incumplimiento farmacológico en el tratamiento de prevención de las enfermedades cardiovasculares. *Med Clin (Barc)*. 2001;116 Supl 2:46–51.
23. Llisterri JL, Rodríguez-Roca GC, Alonso FJ, González-Segura D, Beato P, Rama T, et al. Aportaciones del estudio PRESCAP al conocimiento de la hipertensión arterial en España. *Semergen*. 2009;35:450–6.
24. Llisterri JL, Polo J, Martí JC, Barrios V. Nuevas estrategias terapéuticas para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular: perspectiva desde atención primaria. *Semergen*. 2011;37:352–9.