

ORIGINAL

Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular en práctica clínica de atención primaria en las diferentes comunidades autónomas. Estudio PAULA



J. Polo García^{a,*}, V. Barrios Alonso^b, C. Escobar Cervantes^c, L. Prieto Valiente^d, J.M. Lobos Bejarano^e, D. Vargas Ortega^f, M.Á. Prieto Díaz^g, F.J. Alonso Moreno^h y A. Barquilla Garcíaⁱ

^a Centro de Salud Casar de Cáceres, Cáceres, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^d Bioestadística Médica, Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM), Murcia, España

^e Centro de Salud Jazmín, Área 4, Madrid, España

^f Unidad de Hospitalización Polivalente, Hospital de Alta Resolución El Toyo, Hospital de Poniente El Ejido, Almería, España

^g Centro de Salud Vallobín-La Florida, Área Sanitaria IV, Oviedo, España

^h Centro de Salud Sillería, Toledo, España

ⁱ Centro de Salud de Trujillo, Cáceres, España

Recibido el 18 de abril de 2016; aceptado el 10 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 13 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Fibrilación auricular no valvular;
Antagonistas vitamina K;
Control INR;
Rosendaal

Resumen

Objetivos: Conocer las diferencias entre comunidades autónomas en el grado de control de los pacientes con fibrilación auricular no valvular, tratados con antagonistas de la vitamina K, incluidos en el estudio PAULA.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo/transversal. Participaron 139 investigadores de 99 centros de salud de todas las Comunidades Autónomas (excepto La Rioja). El grado de control se determinó mediante tiempo en rango terapéutico, por método directo (mal control < 60%), y por Rosendaal (mal control < 65%).

Resultados: Fueron incluidos 1.524 pacientes. Se observaron pequeñas diferencias entre las características basales de los pacientes. Se apreciaron diferencias en el porcentaje de tiempo en rango terapéutico, según el método Rosendaal (media $69,0 \pm 17,7\%$), desde $78,1\% \pm 16,6$ (País Vasco) a $61,5\% \pm 14$ (Baleares), según método directo (media $63,2 \pm 17,9\%$), desde $73,6\% \pm 16,6$ (País Vasco) al $57,5\% \pm 15,7$ (Extremadura). Al comparar comunidades, donde el

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jpolog@semergen.es (J. Polo García).

médico de familia asume de forma integral el control y no existen restricciones a la prescripción, el porcentaje de tiempo en rango terapéutico por el método directo fue 63,89 frente 60,95%, en las que sí existen ($p=0,006$), por Rosendaal, del 69,39% frente al 67,68% ($p=0,1036$).

Conclusiones: Existen diferencias significativas en el grado de control entre comunidades siendo inadecuado en algunas. Comunidades donde el médico de familia asume la gestión integral de la anticoagulación, el tiempo en rango terapéutico es algo superior y muestra una tendencia favorable a mejor control. Estos hallazgos pueden tener implicación clínica, merecen una reflexión y un análisis específico.

© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Non-valvular atrial fibrillation;
Vitamin K antagonists;
INR monitoring;
Rosendaal

Control of anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation in a primary care clinical practice setting in the different autonomous communities. PAULA study

Abstract

Aims: To determine the differences between regions in the level of control of patients with non-valvular atrial fibrillation treated with vitamin K antagonists, included in the PAULA study. **Methods:** Observational, and cross-sectional/retrospective study, including 139 Primary Care physicians from 99 Health Care centres in all autonomous communities (except La Rioja). Anticoagulation control was defined as the time in therapeutic range assessed by either the direct method (poor control <60%), or the Rosendaal method (poor control <65%).

Results: A total of 1,524 patients were included. Small differences in baseline characteristics of the patients were observed. Differences in the percentage of time in therapeutic range were observed, according to the Rosendaal method (mean $69.0 \pm 17.7\%$), from 78.1 ± 16.6 (Basque Country) to $61.5 \pm 14\%$ (Balearic Islands), by the direct method (mean $63.2 \pm 17.9\%$) from $73.6\% \pm 16.6$ (Basque Country) to $57.5 \pm 15.7\%$ (Extremadura). When comparing regions, in those where the Primary Care physicians assumed full control without restrictions on prescription, the percentage of time in therapeutic range by the direct method was 63.89 vs. 60.95% in those with restrictions ($p=.006$), by Rosendaal method, 69.39% compared with 67.68% ($p=.1036$).

Conclusions: There are significant differences in the level of control between some regions are still inadequate. Regions in which the Primary Care physicians assumed the management of anticoagulation and without restrictions, time in therapeutic range was somewhat higher, and showed a favourable trend for better control. These findings may have clinical implications, and deserve consideration and specific analysis.

© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La fibrilación auricular (FA) causa elevada mortalidad, morbilidad y elevados costes sanitarios. Su aparición se asocia a complicaciones tromboembólicas, y otras patologías como la insuficiencia cardiaca, deterioro cognitivo y disminución de la calidad de vida^{1,2}.

La FA asociada o no a patología valvular, es la primera causa de embolismo, con una incidencia media de 6 a 8 por 100 enfermos - año, según existan o no factores de riesgo. En pacientes con FA el riesgo de ictus isquémico está aumentado en aproximadamente 5 veces³.

Registros realizados en España, no permiten conocer la incidencia de la FA^{1,4-7}. Los cálculos de prevalencia, coinciden con las cifras de estudios europeos y americanos. Si extrapolamos la incidencia señalada por Misayaka, para 2050 habrá en España cerca de 2 millones de personas con FA⁸.

En la prevención del ictus secundario a FA, los antagonistas de la vitamina K (AVK) (warfarina y acenocumarol) siguen siendo, el tratamiento de referencia, en pacientes con riesgo de ictus moderado-alto^{8,9}.

El tratamiento con AVK, exige la realización de controles periódicos. La prueba utilizada, como control de anticoagulación, es el «*International Normalized Ratio*» (INR). Debido a las variaciones que existen en el INR observadas en la práctica clínica, conllevan monitorizar periódicamente los niveles de coagulación y reajustar las dosis.

Se ha establecido como intervalo óptimo un valor del INR entre 2 y 3 para prevenir los accidentes cerebrovasculares y las embolias sistémicas en pacientes con fibrilación auricular no valvular⁸.

La evidencia disponible, enfatiza la mayor efectividad del tratamiento con AVK, en la prevención de los accidentes cerebrovasculares, cuando el tiempo en el rango terapéutico del INR es prolongado^{10,11}. Por lo tanto, es prioritaria, la mejora en la calidad del control del INR, para alcanzar tiempos prolongados en rango terapéutico⁸.

Recientes estudios, han analizado el grado de control de los pacientes anticoagulados con AVK en España o alguna Comunidad Autónoma, no aportando información sobre el

control por Comunidades Autónomas (CC. AA.)¹²⁻¹⁵. Se hace por ello necesario conocer las diferencias que puedan existir entre las diferentes comunidades.

El estudio Perspectiva Actual de la situación de la anticoagulación en la práctica clínica de Atención primaria (PAULA) fue diseñado para conocer el grado de control de la anticoagulación, en el ámbito de la atención primaria, en centros de salud de todas las CC. AA.

Pacientes y método

El estudio PAULA es un estudio observacional, transversal y multicéntrico de ámbito nacional, cuyo objetivo principal fue conocer el grado de control de la anticoagulación, en pacientes seguidos en atención primaria con FA no valvular que recibían AVK. La metodología y los resultados principales han sido previamente descritos en detalle por Barrios et al.¹⁶. De forma resumida: en el estudio participaron 139 investigadores de 99 centros de salud de todas las CC. AA. (excepto La Rioja). Cada investigador incluyó de manera consecutiva al menos 10 pacientes que acudían a control de anticoagulación y otorgaron su consentimiento informado.

Los criterios de inclusión comprendieron: pacientes de ambos sexos con edad ≥ 18 años; FA no valvular en tratamiento con AVK durante al menos el último año, atendidos en atención primaria; con acceso, al menos, al 80% de los controles del INR del último año; y pacientes que hubieran otorgado su consentimiento informado por escrito.

Las variables recogidas fueron: datos sociodemográficos, historia médica, comorbilidades, eventos cardiovasculares (incluyendo tromboembolismo), sangrado mayor, exploración física, analítica sanguínea (6 meses previos), características de la arritmia, tratamiento con AVK, tratamientos concomitantes, puntuación de escalas CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED y resultados de INR, así como, de forma específica, factores de riesgo asociados a un peor control del INR.

Para valorar el control de INR de los pacientes se calculó, de manera centralizada, el tiempo en rango terapéutico en los últimos 12 meses tanto por el método directo (porcentaje de valores de INR en rango), como por el método Rosendaal¹⁷.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz de Madrid, por las Consejerías de Salud y Gerencias de Atención Primaria correspondientes a los centros participantes y fue avalado por las sociedades científicas de Atención Primaria (SEMERGEN, SEMFYC Y SEMG).

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo, las variables cuantitativas se describieron con medidas de centralización y de dispersión (media, desviación típica), las variables cualitativas como frecuencias absolutas (N) y relativas (%). En el análisis bivariante, para la comparación de 2 medias, se realizaron test estadísticos paramétricos (test de t-Student) o no paramétricos (test U de Mann-Whitney) en función de la distribución muestral, y para comparar porcentajes, la Chi-cuadrado o Fisher, en función de la distribución de la muestra. Estos test se realizaron en todos los casos bilaterales y con un nivel de significación menor de 0,05. Se realizaron análisis

bivariantes para identificar qué factores estaban asociados individualmente con el control de INR. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 18, Data Entry.

Resultados

Fueron incluidos 1.524 pacientes (edad media $77,4 \pm 8,7$ años; 48,6% mujeres) válidos para el estudio observándose que la edad media fue mayor en los pacientes de Castilla-León ($80,4 \pm 8,0$) y Castilla la Mancha ($79,75 \pm 7,3$) y menor en Baleares ($74,59 \pm 9,7$) y Canarias ($74,3 \pm 8,9$).

Las características basales de los pacientes encontrados, han sido descritos por Barrios et al.¹⁶. Las diferencias biodemográficas y datos antropométricos por CC. AA. son mínimas, siendo las comorbilidades más frecuentes hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia e insuficiencia cardiaca, observando en los pacientes de Cantabria tasas más elevadas de hipertensión arterial, dislipemia y tabaquismo activo relacionado con un aumento de las variables que afectan al riesgo tromboembólico y/o hemorrágico (ictus/AIT) previo, INR lábil conocido, infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica, consumo excesivo de alcohol, antecedentes de tromboembolia). Por el contrario destaca un número más elevado de anemia o predisposición al sangrado en pacientes de la región de Murcia (figs. 1 y 2).

El 94,8% de los pacientes recibía tratamiento con acenocumarol, y el 5,2% warfarina. El empleo de warfarina varió según la Comunidad Autónoma: Cataluña: 16,92%; Andalucía: 9,89%; Galicia: 6,67%; Islas Baleares: 6,06%; Navarra: 4,17%; Asturias: 3,70%; Canarias: 3,57%; Aragón: 1,59%; Murcia: 1,89%; Valencia: 0,81%; Cantabria, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Extremadura, Madrid, y País Vasco: < 0,5%.

El 75,8% de los pacientes tenían una puntuación CHADS₂ ≥ 2 , el valor medio fue $2,3 \pm 1,2$; variando del $2,5 \pm 1,2$ de Castilla la Mancha al $1,9 \pm 1,0$ de Navarra y Baleares. El 94,5% de los pacientes tenían una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , valor medio de $3,9 \pm 1,5$ desde el $4,5 \pm 1,1$ calculado en los pacientes de Cantabria al $3,25 \pm 1,5$ de Navarra.

El 13,0% de los pacientes tenían un riesgo hemorrágico según puntuación HAS-BLED ≥ 3 , el valor medio fue $1,6 \pm 0,9$ variando de los $2,5 \pm 0,8$ observado en los pacientes de Cantabria al $1,2 \pm 0,7$ de Baleares.

El número medio de controles de INR por paciente fue $14,4 \pm 3,8$. El control de la anticoagulación es asumido en la mayoría de las CC. AA. por el equipo de atención primaria, excepto en Asturias, Murcia, Canarias.

El porcentaje de tiempo en rango terapéutico fue $69,0 \pm 17,7\%$ según el método de Rosendaal variando del $78,1\% \pm 16,6$ observado en el País Vasco al $61,5\% \pm 14$, de Baleares. En función del método directo el porcentaje de tiempo en rango terapéutico fue $63,2 \pm 17,9\%$ variando del $73,6\% \pm 16,6$ observado en el País Vasco al $57,5\% \pm 15,7$ de Extremadura.

El 60,6% de los pacientes tenían un adecuado control de INR según el método Rosendaal variando del 78,2% observado en el País Vasco al 44,6% de Canarias. Según el método directo el 56,9% de los pacientes tenían un adecuado control de INR variando del 78,2% en País Vasco al 39,3% en Canarias (figs. 3 y 4).

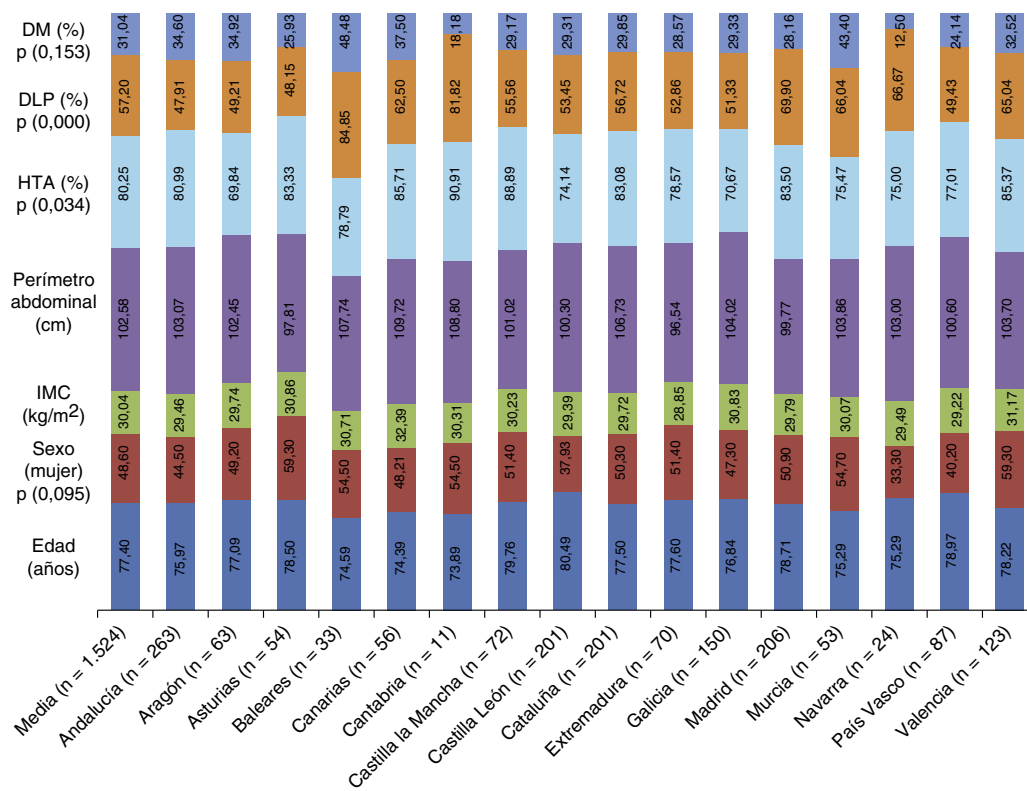


Figura 1 Características biodemográficas y FRCV.

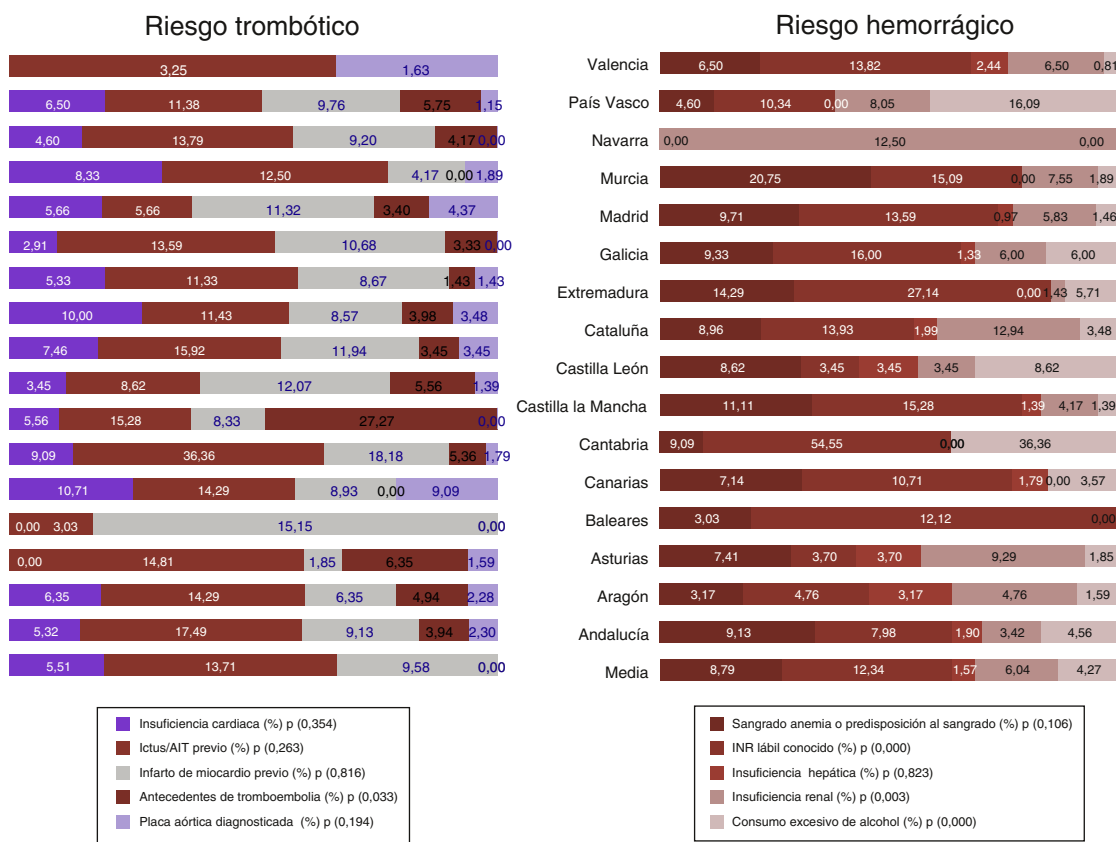


Figura 2 Variables que afectan al riesgo trombótico y/o hemorrágico.

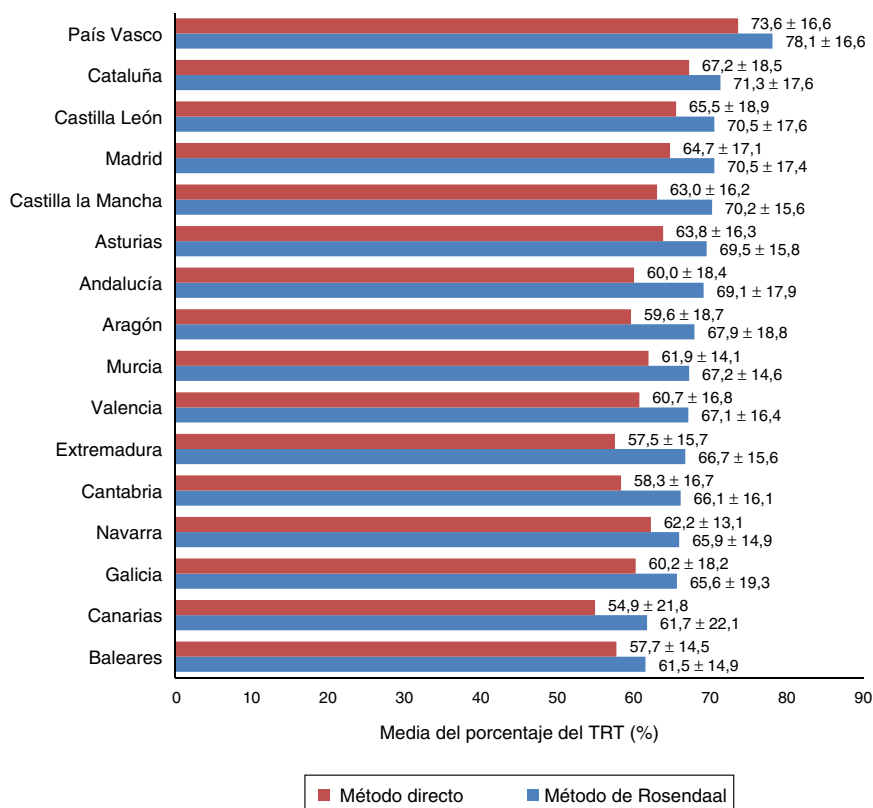


Figura 3 TRT evaluado según método directo y de Rosendaal.

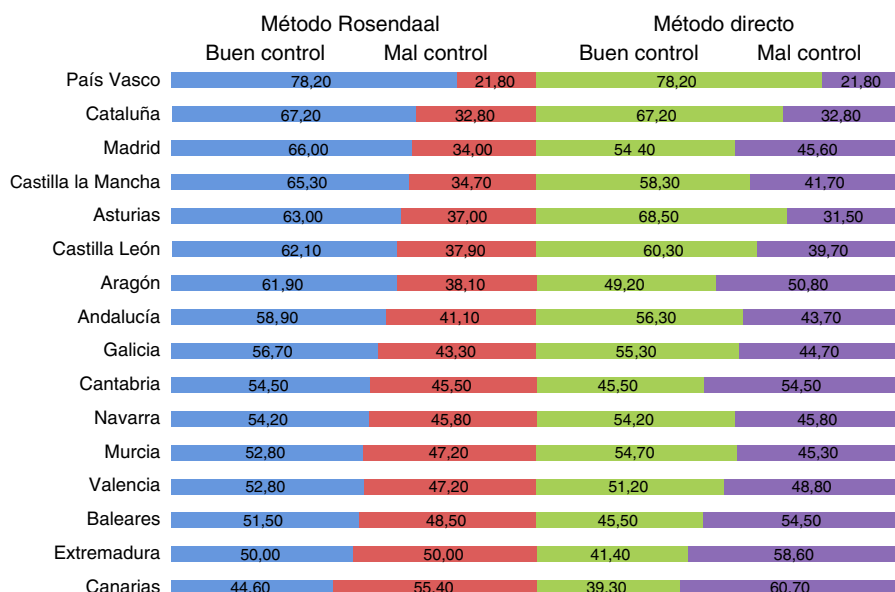


Figura 4 Control de la anticoagulación según el método directo o el método de Rosendaal en las CC. AA.

Se evaluó, el grado de control de la anticoagulación, considerando las diferencias existentes entre las diferentes CC. AA., en las estrategias de manejo y control de la anticoagulación oral en la fecha de realización del estudio, febrero a junio de 2014 (fig. 5). En las CC. AA. (Andalucía, Cataluña, Baleares, Galicia, Madrid, Valencia, Navarra, País Vasco y Valencia) el médico de familia asumía de forma

integral el control y no existían trabas administrativas para la utilización de los anticoagulantes orales directos (dabigatran, apixaban y rivaroxaban), con respecto a las CC. AA. (Aragón, Asturias, Canarias, Cantabria, Castilla-León, Castilla la Mancha, Murcia, Extremadura) con restricciones en la fecha del estudio, el grado de control del INR por el método directo fue del 58,1% de los pacientes, comunidades

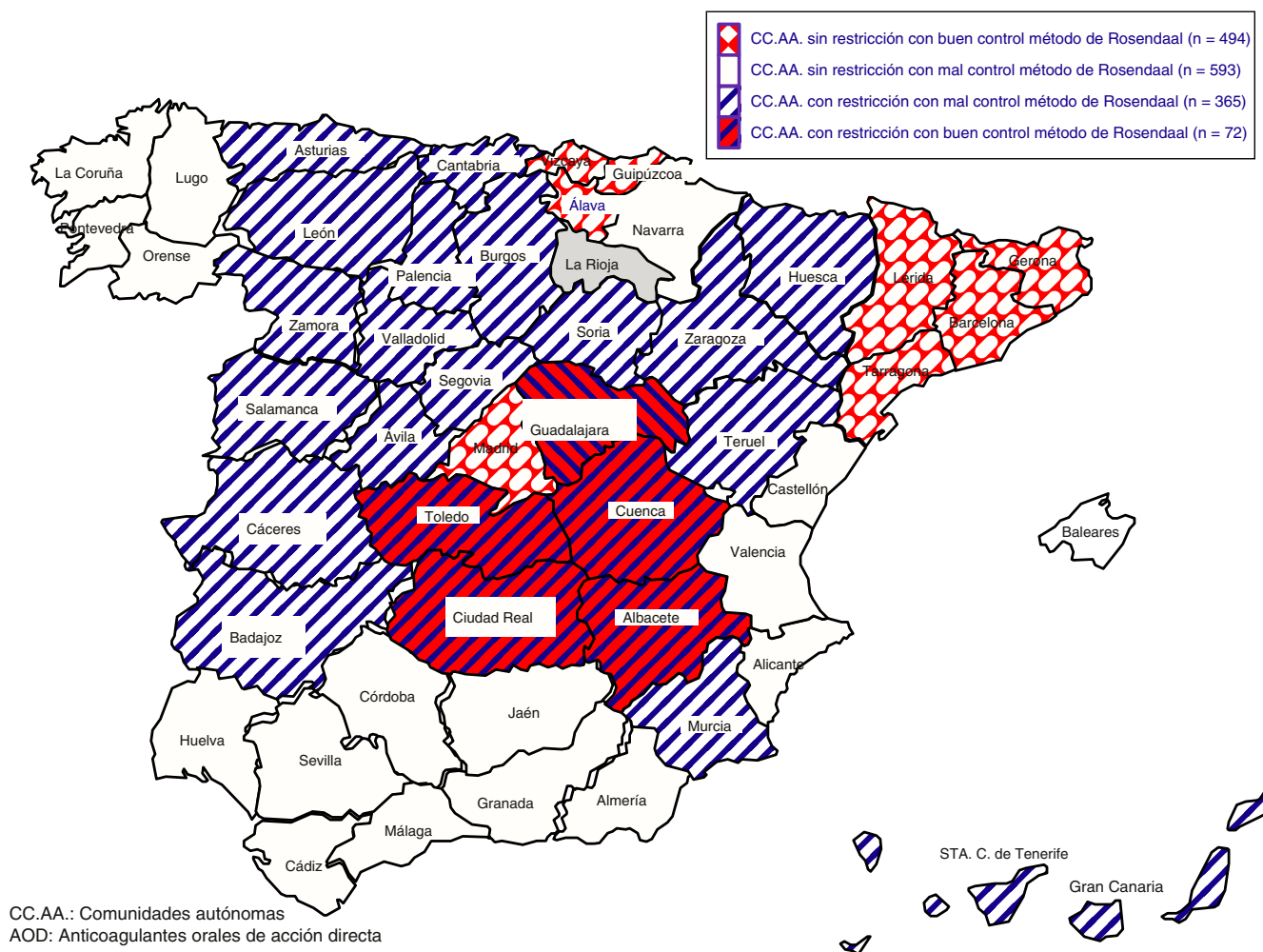


Figura 5 Diferencias entre CC. AA., en las estrategias de manejo y control de la anticoagulación.

sin restricciones, frente al 53,21%, comunidades con restricciones ($p=0,098$), siendo el porcentaje de tiempo en rango terapéutico del $63,89\% \pm 18,02$ y del $60,95\% \pm 7,49$ respectivamente ($p=0,006$). Sin embargo, utilizando el método Rosendaal el grado de control de INR fue 62,00% comunidades sin restricciones frente al 56,42% de las que existían restricciones ($p=0,055$), el porcentaje de tiempo en rango terapéutico fue del $69,39\% \pm 17,85$, y del $67,68\% \pm 17,08$, respectivamente ($p=0,1036$).

Finalmente, se analizó el número de eventos tromboembólicos y hemorrágicos mayores en las diferentes CC. AA., observándose 8 eventos tromboembólicos (0,52%) y 25 hemorragias mayores (1,64%), siendo similar en las diferentes CC. AA.

Discusión

En España, en atención primaria, escasos o limitados estudios han evaluado el tratamiento anticoagulante y su grado de control¹³. En el estudio PAULA hemos analizado el grado de control de los pacientes anticoagulados, dependiendo de la CC. AA. de residencia y del tipo de gestión de la terapia anticoagulante.

El PAULA incluye una muestra de pacientes representativa y homogénea en sus características demográficas y clínicas. La población estudiada presenta una edad media avanzada, numerosas comorbilidades con alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, similar a la de otros estudios realizados en España^{6,7}. Aunque observamos diferencias con cierta significación en algunos factores (hipertensión arterial, dislipemia, sedentarismo), acorde a las diferencias encontradas entre CC. AA., en población más joven (35 a 74 años), reflejadas en el estudio DARIOS¹⁸ y algunas diferencias en las variables que afectan al riesgo tromboembólico y/o hemorrágico (insuficiencia cardíaca, INR lábil conocido, sangrado, anemia o predisposición al sangrado, insuficiencia renal, consumo excesivo de alcohol, antecedentes de tromboembolia, o placa aórtica diagnosticada). Destacando el elevado número de anemia o predisposición al sangrado en pacientes de la región de Murcia donde el control de la terapia anticoagulante es realizado de forma centralizada. En los estudios realizados en España, los factores asociados a un mal control han aportado datos dispares. En el análisis multivariante del PAULA, el peor grado de control se asoció, con un INR lábil conocido, sexo mujer, hábitos dietéticos desfavorables y elevado número de comprimidos diarios. Sin embargo en el estudio ANFAGAL¹², las

variables asociadas a mal control fueron, enfermedad renal y el alto riesgo de hemorragia cerebral, y en CALIFA¹⁴ se observó relacionado con insuficiencia renal, ingesta habitual de antiinflamatorios no esteroideos, uso de antiagregantes y no recibir antagonistas del receptor de la angiotensina II.

Se considera, que el control de INR en pacientes con FA no valvular es inadecuado cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico es inferior al 65% durante un periodo de valoración de al menos seis meses^{19,20}. El grado de control observado en todas las CC. AA. independientemente del método utilizado coincide con lo publicado por estudios de mayor tamaño, que oscilan entre el 45 y el 75,8%^{21,22} y comparado con estudios recientes, realizados en España^{12,13,23} y otros países²⁴⁻²⁶. El grado de control de INR es más deficiente en algunas CC. AA., al ser comparados con otros estudios realizados en el ámbito de la atención primaria pero fueron limitados a un centro o área concreta²⁷⁻²⁹.

Al analizar las diferentes variables que pueden influir en el grado de control de la anticoagulación observamos que en CC. AA., donde el médico de familia asume de forma integral el control de la anticoagulación y no existen trabas administrativas, al médico de atención primaria, para la utilización de los anticoagulantes orales directos, el inicio de tratamiento en los pacientes con mal control, comparado con las comunidades donde existen dificultades para la prescripción, el grado de control por el método directo fue mejor y más precoz en el tiempo, pero sin llegar a obtener significación estadística ($p=0,098$), mientras que el porcentaje de tiempo en rango terapéutico por método Rosendaal sí tuvo significación estadística ($p=0,006$). Utilizando el método Rosendaal, el grado de control de INR se encontró también en el límite de la significación estadística ($p=0,055$) y sin embargo el porcentaje de tiempo en rango terapéutico del INR no fue estadísticamente significativo ($p=0,1036$). Consideramos que estos datos deben ser tomados con cautela al no ser objetivo inicial del estudio y analizados en posteriores trabajos.

En los últimos años se ha implementado la utilización de las escalas (CHAD₂s₂ o CHA₂DS₂-VASc) para cálculo de riesgo trombótico y la escala HAS-BLED para cálculo de riesgo hemorrágico, para optimizar la indicación de la terapia anticoagulante en el paciente con FA. El riesgo trombótico observado en el PAULA fue similar al de los pacientes de otros estudios realizados en España^{12,14,15}.

Considerando el número limitado de pacientes incluidos en algunas comunidades que dificultan el análisis y comparación, el menor valor CHAD₂s₂ ($1,9 \pm 1,0$) fue observado en Navarra y Baleares, quizás debe relacionarse por la ausencia en los pacientes incluidos con insuficiencia cardiaca (Navarra y Baleares) o ictus previo (Baleares). El mayor valor de CHA₂DS₂-VASc fue el de Cantabria ($4,5 \pm 1,1$), debe ser relacionado por la asociación en los pacientes de múltiples factores de riesgo: hipertensión arterial, ictus previo, infarto de miocardio, antecedentes de tromboembolia, enfermedad arterial periférica y placa aórtica.

El valor medio del riesgo hemorrágico según puntuación HAS-BLED del PAULA ($1,6 \pm 0,9$) fue menor que el observado en el estudio FANTASIA (1,99) y las diferencias apreciadas con ANFAGAL ($3,1 \pm 0,1$) y CALIFA ($2,4 \pm 1,1$) pueden estar en relación con la edad de los pacientes incluidos en ANFAGAL y debido al diferente ámbito de realización del estudio CALIFA. El elevado valor medio del riesgo hemorrágico

observado en Cantabria ($2,5 \pm 0,8$), a pesar de la escasa muestra, debe relacionarse por la asociación de factores ponderados en la escala: hipertensión arterial, ictus previo, INR lábil conocido y consumo excesivo de alcohol. El menor valor medio de riesgo hemorrágico en Baleares ($1,2 \pm 0,7$), puede relacionarse con la baja incidencia de ictus previo, ausencia de insuficiencia renal y hepática, en los pacientes.

El porcentaje de pacientes que recibía tratamiento con acenocumarol (94,8%), similar al reflejado en el estudio FIATE (91,1%), aunque son relevantes las diferencias por CC. AA. ya analizadas por Barrios et al.³⁰.

A pesar del deficiente grado de control de la anticoagulación, el número de eventos tromboembólicos y hemorrágicos mayores en las diferentes CC. AA., resultó similar y bajo, posiblemente debido al diseño transversal y retrospectivo del estudio.

Las limitaciones de este estudio son las propias de un estudio observacional, diseñado para conocer la situación del grado de control de la anticoagulación en España y no las diferencias de control entre las CC. AA. En algunas CC. AA. es limitado el número de pacientes y no permite extraer conclusiones adecuadas en esas comunidades, aunque ocurre en pocas comunidades. A pesar de esta limitación, consideramos que la información aportada por nuestro estudio es relevante debido a no existir actualmente datos concluyentes sobre las diferencias en el control de la anticoagulación con AVK entre las diferentes CC. AA.

Conclusiones

El grado de control es inadecuado en un elevado número de CC. AA., existiendo diferencias significativas entre comunidades. Comunidades donde el médico de familia, asume la gestión integral de la anticoagulación, el tiempo en rango terapéutico fue algo superior, mostrando una tendencia favorable a mejor control. Estos hallazgos pueden tener implicación clínica, merecen reflexión y análisis específico.

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 en este artículo no aparecen 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

El estudio fue patrocinado por Bayer Hispania S.L., sin que dicho patrocinio influyera en modo alguno en el desarrollo del estudio, la obtención de los resultados o su interpretación, a pesar de que un autor pertenezca al departamento médico de Bayer.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a los investigadores y a los coordinadores el trabajo realizado, ya que sin su labor habría sido imposible la realización del presente estudio.

Bibliografía

- Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, 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.
- Healey JS, Sandhu RK. Are we ready for mass screening to detect atrial fibrillation? *Circulation*. 2015;131:2167–8.
- Durán Parrondo C, Rodríguez Moreno C, Tato Herrero F, Alonso Vence N, Lado Lado FL. Anticoagulación oral. *An Med Interna*. 2003;20:377–84.
- Morillas P, Pallarés V, Llisterri JL, Sanchis C, Sánchez T, Fácila L. Prevalencia de fibrilación auricular y uso de fármacos antitrombóticos en el paciente hipertenso ≥ 65 años. El registro FAPRES. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:943–50.
- Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, et al., Investigadores del estudio PREV-ICTUS. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:616–24.
- Barrios V, Caldero A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:47–53.
- García-Acuña JM, González-Juanatey JR, Ezquerro EA, González Maqueda I, Listerri JL. Permanent atrial fibrillation in heart disease in Spain. The CARDIOTENS study 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:943–52.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. 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.
- Watson T, Shantila E, Lip GYH. Management of atrial fibrillation: an overview of the NICE guidance on AF management. *Br J Cardiol*. 2007;14:23–8.
- Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2011;106:968–77.
- Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res*. 2009;124:37–41.
- Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Carlos Calvo-Gómez C, en representación del grupo de investigadores del estudio ANFAGAL (ANTicoagulación en pacientes con Fibrilación Auricular en el ámbito de atención primaria de GALicia). Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. Estudio ANFAGAL. *Rev Esp Cardiol*. 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.04.020>
- Lobos-Bejarano JM, del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquívias G, Investigadores del Estudio FIATE (Situación actual de la Fibrilación auricular en Atención primaria en España). 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.
- Anguita M, Bertomeu-Martínez V, Cequier Fillat A; en representación de los investigadores del estudio CALIFA Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia del mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.11.022>
- Bertomeu-González V, Anguita M, Moreno-Arribas J, Cequier A, Muñoz J, Castillo J, et al., FANTASIAS study Investigators. Quality of Anticoagulation With Vitamin K Antagonists. *Clin Cardiol*. 2015;38:357–64.
- Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015, pii: S1885-5857(15)00234-0 [publicación electrónica].
- 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.
- Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:295–304.
- 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.
- Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. 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. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2013 [citado 2 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
- Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martínez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23:83–91.
- Wieloch M, Sjölander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thromboembolic complications from the national quality registry Auricul A. *Eur Heart J*. 2011;32:2282–9.
- 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)*. 2015;145:192–7.
- Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J*. 2015;170:141–8.
- Türk UO, Tuncer E, Alioglu E, Yuksel K, Pekel N, Ozpelit E, et al. Evaluation of the impact of warfarin time in therapeutic range on outcomes of patients with atrial fibrillation in Turkey: Perspectives from the observational, prospective WATER Registry. *Cardiol J*. 2015;22:567–75.
- 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.

27. Coll-Vinent B, Junyent M, Orús J, Villarroel C, Casademont J, Miró O, et al. Tratamiento de la fibrilación auricular en los distintos niveles asistenciales de un área sanitaria. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:125–9.
28. Molina Casado MP, Sánchez-Garrido Escudero R, Rodríguez Idígoras MI, Martínez González JL. Oral anticoagulation in primary care in the province of Malaga. *Aten Primaria*. 2006;38:239–40.
29. Clua Espuny JL, DalmauLlorca MR, Aguilar MC. Characteristics of oral anti-coagulation treatment in high-risk chronic auricular fibrillation. *Aten Primaria*. 2004;34:414–9.
30. Barrios V, Escobar Cervantes C, Prieto L, Lobos JM, Polo J, Vargas D. Control de la anticoagulación con warfarina o acenocumarol en España. ¿Existen diferencias? *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:1181–2.