

Calidad de la anticoagulación oral con warfarina en una policlínica de cardiología: porcentaje de tiempo en rango terapéutico

Dras. Andreina Gómez¹, Stephania Peixoto², Lic. Enf. María Azcúnaga³,
Aux. Enf. Alejandra Gama⁴, Dres. Natalia Lluberas⁵, Pablo Álvarez⁶

Resumen

Introducción: la eficacia terapéutica y seguridad de la warfarina en prevención de trombosis en pacientes con fibrilación auricular (FA)/flutter y/o prótesis valvulares depende del adecuado nivel de anticoagulación, valorado mediante la relación normalizada internacional o *international normalized ratio* (INR). El porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) valora la calidad de la anticoagulación con warfarina y se vincula inversamente con la incidencia de complicaciones trombóticas o hemorrágicas.

Objetivos: valorar la calidad de anticoagulación oral con warfarina a través del análisis del TRT en la policlínica de cardiología. Identificar factores asociados a un adecuado nivel de anticoagulación (TRT \geq 65%).

Material y método: estudio retrospectivo, observacional y analítico de una cohorte de 117 pacientes anticoagulados con warfarina entre el 1º de junio de 2012 y el 31 de julio de 2013. El TRT individual se calculó mediante método de Rosendaal (interpolación lineal). Las variables analizadas fueron: edad, sexo, indicación de anticoagulación, nivel de instrucción, grado de adherencia, situación familiar, comorbilidades y número de fármacos concomitantes.

Resultados: la media de edad fue de 67 ± 14 años, sexo femenino 62%, anticoagulación por FA 63% y por válvula mecánica 37%. La media de TRT fue de 56,6%. Solo el 38% de los pacientes tuvieron una media de TRT adecuada (\geq 65%) y esta se asoció de forma positiva a un rango etario entre 50-74 años (70,5%) ($p = 0,04$) y al uso concomitante de tres o más fármacos (79,5%) ($p = 0,044$).

Conclusión: la media de TRT estuvo por debajo del nivel definido como adecuada calidad de anticoagulación. Una adecuada anticoagulación se asoció a menor edad y uso de tres o más fármacos. Estos resultados constituyen la base para el desarrollo de estrategias futuras para una mejor asistencia.

Palabras clave: WARFARINA
RELACIÓN NORMALIZADA INTERNACIONAL

1. Residente de 3º año de Cardiología, CCVU Hospital de Clínicas.

2. Posgrado de 3º año de Cardiología, CCVU Hospital de Clínicas.

3. Licenciada en Enfermería, CCVU Hospital de Clínicas.

4. Auxiliar en Enfermería, CCVU Hospital de Clínicas.

5. Médico Cardiólogo, Asistente de la Cátedra de Cardiología del CCVU Hospital de Clínicas.

6. Médico Cardiólogo, Internista; Ex Prof. Adj. de la Cátedra de Cardiología del CCVU Hospital de Clínicas; Prof. Agdo. de la Cátedra de Medicina Interna, Clínica Médica "A".

Cátedra de Cardiología. Centro Cardiovascular Universitario (CCVU) Hospital de Clínicas, 2º piso. Avenida Italia s/n. Montevideo, Uruguay

Correo electrónico: andreinagomezeli@gmail.com

Recibido junio 5, 2014; aceptado setiembre 9, 2014

Summary

Background: the efficacy and safety of warfarin in preventing thrombosis in patients with atrial fibrillation/flutter or prosthetic valves depends on adequate anticoagulation levels expressed as INR (International Normalized Ratio). The percentage of time in therapeutic range (TTR) assesses the quality of warfarin anticoagulation and is inversely associated with the presence of thrombotic or hemorrhagic complications.

Objective: to assess the quality of anticoagulation through analysis of TTR. Identify factors associated with an adequate level of anticoagulation (TTR \geq 65%).

Method: observational, retrospective and analytic study of a cohort of 117 patients anticoagulated with warfarin from June 1, 2012 to July 31, 2013. The individual TTR was calculated using Rosendaal method (linear interpolation). The variables analyzed were age, sex, indication for anticoagulation, level of education, degree of adherence, family status, comorbidities and number of concomitant drugs. χ^2 test was used for statistical analysis of categorical variables.

Result: mean age was 67 ± 14 years, 62 % were female and indication for anticoagulation was FA in 63% and mechanical valve in 37% of patients. The mean TTR was 56,6%. Only 38% had an adequate TTR and it was associated with age between 50-74 years (70,5%) ($p=0,04$) and concomitant use of 3 or more drugs (79,5%) ($p=0,044$).

Conclusion: The mean TTR was below the value defined as good control. Better control was associated with younger age and use of three or more drugs. These results support the development of strategies for a better quality of assistance.

Key words: WARFARIN
INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO

Introducción

Los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante son cada vez más frecuentes. Este crecimiento se explica, por un lado, por la alta eficacia de la warfarina para prevenir eventos tromboticos en pacientes con enfermedades como fibrilación auricular (FA)^(1,2), enfermedad tromboembólica venosa^(3,4) y cardiopatía valvular protésica⁽⁵⁾, y, por otro lado, debido al envejecimiento de la población y al concomitante aumento de prevalencia de la FA^(6,7).

La warfarina tiene un rango terapéutico estrecho, presenta múltiples interacciones farmacológicas y dietéticas así como también una amplia variabilidad en su respuesta anticoagulante inter e intraindividuo⁽⁸⁾.

Mantener valores de INR dentro del rango terapéutico indicado, según la patología a tratar, disminuye la incidencia de complicaciones tanto tromboticas como hemorrágicas⁽⁹⁻¹¹⁾. El riesgo compuesto depende en mayor medida del tiempo en que los valores de INR están por fuera del rango terapéutico más que de valores aislados de INR⁽⁸⁾.

La calidad de la anticoagulación oral con warfarina ha sido valorada en estudios previos mediante el cálculo del porcentaje de tiempo de INR en TRT^(8,11-14).

El porcentaje de tiempo en que un paciente permanece con INR en rango terapéutico es estimado mediante interpolación lineal, método propuesto por Rosendaal y colaboradores⁽¹⁵⁾, que asume la existencia de una relación lineal entre dos valores de INR consecutivos, siendo el método de elección

dado que presenta alta validez y reproducibilidad⁽¹⁶⁾.

Los criterios que definen la indicación de anticoagulación están bien establecidos⁽¹⁷⁾ y son aplicados en nuestra policlínica. Sin embargo, la calidad de anticoagulación no ha sido evaluada aún y tampoco se han encontrado datos nacionales respecto a este tema; es esta nuestra principal motivación.

El objetivo primordial del estudio es valorar la calidad de la anticoagulación oral con warfarina en la policlínica de cardiología del Centro Cardiovascular Universitario a través del análisis del TRT e identificar factores asociados con un adecuado nivel de anticoagulación.

Material y método

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico de una cohorte de 283 pacientes que recibían anticoagulación oral con warfarina en la policlínica de cardiología del Centro Cardiovascular Universitario, Hospital de Clínicas, entre el 1º de junio de 2012 y el 31 de julio de 2013.

Se seleccionaron pacientes de ambos sexos mayores de 18 años que se encontraban bajo tratamiento anticoagulante por diagnóstico de FA/flutter y/o prótesis valvular mecánica aórtica y/o mitral.

Fueron excluidos aquellos pacientes que presentaban al menos uno de los siguientes criterios: (1) indicación de anticoagulación por trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar (TVP/

TEP); (2) inicio de anticoagulación menor a tres meses; (3) intervalo mayor a 60 días entre resultados de INR; (4) ausencia de cinco registros consecutivos, y (5) negativa a participar.

Se evaluó la calidad de anticoagulación a través del cálculo individual del TRT mediante interpolación lineal⁽¹⁵⁾ y luego se determinó el resultado global expresado como la media de TRT.

Definimos como un adecuado nivel de anticoagulación un TRT superior a 65% debido a que valores inferiores se han asociado a un aumento en la incidencia de complicaciones compuestas (hemorrágicas y tromboembólicas)^(13,18,19).

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, indicación de anticoagulación, nivel de instrucción, grado de adherencia, situación familiar, comorbilidades, fármacos concomitantes y la presencia de complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas.

Se consideró como complicación trombótica la presencia de: (1) TVP y TEP (confirmadas por ecografía Doppler de miembros inferiores, angiografía o centellograma ventilación perfusión); (2) trombosis valvular (diagnosticada por ecocardiograma transtorácico), y (3) ataque cerebrovascular (ACV) isquémico (diagnosticado por tomografía de cráneo).

Se define hemorragia mayor como aquella que requiere transfusión sanguínea o internación hospitalaria, así como también hemorragias retroperitoneales, intracraneales o intraoculares, o aquellas que tuvieron como desenlace la muerte. Se consideran hemorragias menores los restantes sangrados.

La adherencia al tratamiento se valoró a través de la escala de Morisky y colaboradores⁽²⁰⁾, definiendo una baja adherencia un puntaje mayor a 2, intermedia 1 a 2 y alta adherencia un puntaje igual a 0.

Los datos clínicos se obtuvieron mediante formularios predefinidos, historias clínicas y encuestas (telefónicas o presenciales) realizadas por una licenciada en Enfermería y médicos que brindan asistencia en la policlínica.

El valor de anticoagulación se obtuvo a través del sistema informatizado del Laboratorio del Hospital de Clínicas, expresado como relación normalizada internacional (INR) obtenido a partir de muestras de sangre obtenidas por venopunción, analizadas con el equipo Sysmex 500 Laboratorio Enol.

El análisis estadístico se realizó utilizando GNU PSPP Statistical Analysis Software versión 0.7.9.

Las variables cualitativas se analizaron a través de test de chi cuadrado. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital de Clínicas y se obtuvo consentimiento informado de cada uno de los participantes.

Resultados

En el período estudiado se controlaron en policlínica de cardiología 283 pacientes anticoagulados con warfarina, de los cuales 117 (41,3%) no tenían criterios de inclusión.

Se excluyeron 166 pacientes de los cuales 60 (36,1%) presentaron un intervalo mayor a 60 días entre resultados de INR disponibles en el sistema; en 54 (32,5%) no se encontraron cinco registros consecutivos; en 39 (23,5%) el período de anticoagulación fue menor de tres meses (por inicio reciente o reinicio de un tratamiento suspendido), y no hubo datos disponibles en 13 pacientes (7,8%).

De los 117 pacientes incluidos, la media de edad fue de $67,3 \pm 14$ años, sexo femenino 61,5%, sexo masculino 38,5% y la indicación de anticoagulación fue por FA en 74 pacientes (63%). Se calculó el riesgo de stroke para los anticoagulados por FA a través del score CHA_2DS_2VASc ⁽²¹⁾ obteniendo un puntaje ≥ 3 en 61 pacientes (82%).

El 60% de los pacientes presentó alto nivel de adherencia al tratamiento, sin embargo no se encontró asociación con un TRT $\geq 65\%$.

Se registró la presencia de comorbilidades en 94 pacientes (80%), siendo la hipertensión arterial la más frecuente (75%), seguida por cardiopatía isquémica (21%) y diabetes mellitus (20%). Se destaca un bajo porcentaje de tabaquismo (4%) y consumo concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) mayor a tres veces por semana (16,2%) (tabla 1).

Se registró la ocurrencia de complicaciones trombóticas y hemorrágicas en cada paciente. Hubo hemorragias mayores en tres pacientes (2,6%), una hemorragia digestiva, dos intracraneales traumáticas, ninguna de ellas fatal. Se reportaron hemorragias menores en 57 pacientes (48,7%), predominando las equimosis/hematomas en 33 pacientes (28,2%), 15 con epistaxis (12,8%), 12 con hematuria (10,3%), 12 con gingivorragia (10,3%) y otras hemorragias menores en ocho pacientes (6,8%).

Se registró un evento trombótico no fatal ($<1\%$) y no se registraron episodios de ACV isquémico.

La media de TRT calculada fue de $56,6\% \pm 22,6\%$. Solo 44 pacientes (37,6%) presentaron un TRT adecuado ($\geq 65\%$). La media de días entre resultados de INR fue 30 ± 8 días.

No se observó diferencia en la calidad de anticoagulación y el motivo de anticoagulación, siendo la media de TRT para FA de $56,4\% \pm 23,4\%$ y para prótesis valvulares mecánicas de $57,1\% \pm 21,3\%$.

La presencia de un TRT adecuado ($\geq 65\%$) se asoció de forma positiva a un rango etario entre 50-74 años (70,5%) ($p = 0,040$) y al uso concomitante de tres o más fármacos (79,5%) ($p = 0,044$). No se encontró relación con el resto de las variables estudiadas (tabla 2).

Tabla 1. Características de la población

Variables	n	%
Sexo femenino	72	61,5
Categoría de edad		
< 50 años	14	12,0
50-74 años	65	55,6
> 74 años	38	32,5
Indicación de anticoagulación		
FA/Flutter	74	63,2
Valvular	43	36,8
CHA ₂ DS ₂ VASc ≥ 3 (pacientes con FA)	61	82
Nivel de instrucción (primaria)	61	52,1
Adherencia al tratamiento		
Alta	69	59,0
Intermedia	36	30,8
Baja	12	10,3
Vive solo	24	20,5
Comorbilidades		
HTA	88	75,2
DM	23	19,7
ACV isquémico	8	6,8
Cardiopatía isquémica	25	21,4
Fármacos concomitantes		
< 3	37	31,6
≥ 3	80	68,4

FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; ACV: ataque cerebrovascular.

Discusión

Lo destacable de este estudio es que permite aproximarse a valorar la calidad del nivel de anticoagulación en nuestro país.

El resultado de la media de TRT obtenido (56,6%) se encontró por debajo del nivel óptimo, sin embargo coincide con diversos estudios internacionales. El estudio ROCKET-AF⁽²²⁾, que avala la utilización de rivaroxabán en FA no valvular, obtuvo en el grupo control (warfarina) una media de TRT de 50%, el estudio VARIA⁽²³⁾, que incluyó a más de 120.000 pacientes, obtuvo una media de TRT de 58% y el metaanálisis de Baker⁽²⁴⁾ un resultado de 55%.

El método de Rosendaal y colaboradores⁽¹⁵⁾ (interpolación lineal) utilizado para el cálculo del TRT, se propone como el método de elección dado que presenta alta validez y reproducibilidad⁽¹⁶⁾, sin embargo presenta como desventaja que valores de INR muy alejados del rango terapéutico pueden sesgar los resultados finales⁽⁸⁾. Dadas las características de este método, se consideró necesario contar con al menos cinco valores de INR consecutivos sin una excesiva separación temporal entre ellos para poder reflejar un TRT individual y una media de TRT global representativas y así mantener la validez del método. Como consecuencia se excluyó un número significativo de pacientes, siendo la ausencia de registros de INR suficientes y consecutivos la principal razón (60,3%), lo que pudo generar un sesgo de selección.

Destacamos que en este estudio solo el 41,3% de los pacientes no tuvieron criterios de exclusión, lo que obliga a plantear un eventual análisis de las barreras existentes para que la población tenga un número adecuado de controles. Es posible que intervengan factores socioculturales y económicos vinculados al paciente así como factores de gestión asistencial, ausencia de protocolos internos, dejando la frecuencia de controles librada al criterio de cada médico y la falta de mecanismos de alarma que identifiquen a pacientes perdidos de vista.

Es difícil afirmar si los nuevos anticoagulantes podrían solucionar estos problemas, ya que estudios que demostraron criterios de no inferioridad respecto a los antagonistas de la vitamina K (AVK), utilizaron grupos controles con una media de TRT subóptima⁽²²⁻²⁴⁾ y a esto debemos sumarle su alto costo.

Se destaca en el 82,4% de los pacientes con FA un score CHA₂DS₂VASc⁽²¹⁾ ≥ 3, estimando un riesgo anual de stroke mayor a 3,2%, sin embargo no se registraron ACV isquémicos en nuestra población. Al tratarse de un estudio retrospectivo puede existir un sesgo de información y el número de pacientes incluido puede ser probablemente insuficiente para detectar este evento.

Más del 50% de los pacientes tuvo un alto nivel de adherencia al tratamiento, sin embargo no se encontró asociación con un TRT ≥ 65%. Estos hallazgos coinciden con lo observado por Locadia y colaboradores⁽¹⁴⁾ y Van der Meer y colaboradores⁽²⁵⁾ en pacientes bajo tratamiento con AVK, en los cuales el TRT no estuvo asociado al nivel de adherencia.

Solo 44 pacientes (38%) presentaron un TRT adecuado (≥ 65%) y se identificaron como factores asociados de forma positiva el rango etario entre 50-74 años (p = 0,04) y el uso concomitante de tres o más fármacos (p = 0,044).

El vínculo entre la edad y el TRT es variable según diversos estudios. Resultados de Melamed y colabora-

Tabla 2. Características de los pacientes según el nivel de anticoagulación

Variables	TRT $\geq 65\%$ (n= 44)	TRT $< 65\%$ (n= 73)	valor p
Sexo femenino	28 (24%)	44 (38%)	0,717
Edad 50-74 años	31 (26%)	34 (29%)	0,040*
FA/Flutter	26 (22%)	48 (41%)	0,469
Nivel de instrucción primaria	21 (18%)	40 (34%)	0,459
Alta adherencia al tratamiento	24 (21%)	45 (38%)	0,593
Vive solo	8 (7%)	16 (14%)	0,628
Comorbilidades	39 (33%)	55 (47%)	0,080
≥ 3 fármacos concomitantes	35 (30%)	45 (38%)	0,044*

* p < 0,05
FA: fibrilación auricular

dores⁽²⁶⁾ muestran que la edad mayor estuvo asociada con un peor nivel de anticoagulación (TTR <60%); por otro lado, dicha relación no se evidenció en los resultados reportados por Rose y colaboradores⁽²⁷⁾.

Con respecto al uso concomitante de fármacos, si bien hubo una asociación estadística entre un TRT adecuado y el uso concomitante de tres o más fármacos (p = 0,44), reconocemos que estos pacientes representan solamente el 31,6%, por lo que sería necesario aumentar el número de individuos para afirmar esto de forma más categórica.

Como posible explicación podría plantearse la existencia de un hábito incorporado en la toma de medicación de forma crónica (incluida la warfarina) y esa estabilidad se traduciría en un mejor resultado de TRT.

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre un TRT adecuado y la presencia de comorbilidades (p = 0,08) ni con el resto de las variables.

Tampoco hubo asociación entre el TRT y la presencia de complicaciones hemorrágicas y trombóticas, reconociendo que para su correcta evaluación se requiere un diseño prospectivo y con mayor número de pacientes. Si bien el 48,7% de los pacientes reportaron hemorragias menores, casi un tercio fueron equimosis/hematomas, tanto espontáneas o secundarias a traumatismos leves, y ninguna de ellas motivó una consulta adicional.

Las limitaciones del estudio estarían dadas por ser pequeño, retrospectivo y unicéntrico, disminuyendo su potencia estadística y limitando la extrapolación de sus resultados a otros centros de anticoagulación. Otras limitantes que pueden considerarse son la inclusión en el análisis de valores de INR durante la interrupción transitoria del tratamiento y el desconocimiento del uso de terapia puente con heparinas de bajo peso molecular.

A pesar de sus limitaciones, este estudio permite acercarse a una valoración objetiva de la calidad de

la anticoagulación oral con warfarina en un centro sanitario de Uruguay y también permite plantear nuevas hipótesis de trabajo acerca de la gestión de los controles de anticoagulación en el primer y segundo nivel de atención.

Conclusiones

La media de TRT en esta cohorte de pacientes estuvo por debajo del nivel definido como adecuada calidad de anticoagulación. Estos resultados estimulan el desarrollo de estrategias futuras para una mejor asistencia y una mejor calidad de anticoagulación.

Bibliografía

1. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Hernalt LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349(11):1019-26.
2. 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(12):857-867.
3. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985;2(8454):515-8.
4. Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979;301(16):855-8.
5. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133 Suppl 2:S593-629

6. **Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ.** Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86(5): 516-21.
7. **Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al.** Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285(18):2370-5.
8. **Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, Hillege HL, van der Meer J.** Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2005; 128(4): 513-9.
9. **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(2):84-91.
10. **Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G.** Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 Suppl 6: S160-98.
11. **Phillips KW, Ansell J.** Outpatient management of oral vitamin K antagonist therapy: defining and measuring high-quality management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6(1):57-70.
12. **Hutten BA, Prins MH, Redekop WK, Tijssen JG, Heisterkamp SH, Büller HR.** Comparison of three methods to assess therapeutic quality control of treatment with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost* 1999;82(4): 1260-3.
13. **Erkens PM, ten Cate H, Büller HR, Prins MH.** Benchmark for Time in Therapeutic Range in Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2012;7(9):e42269. doi: 10.1371/journal.pone.0042269
14. **Locadia M, Van Geest-Daalderop JH, Sprangers MA, Hutten BA, Prins MH.** The relationship between adherence and quality of treatment with vitamin K antagonists. *J Thromb Haemost*. 2004; 2(2):362-3.
15. **Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJM, Briët E.** A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993; 69(3): 236-9.
16. **Hutten BA, Prins MH, Redekop WK, Tijssen JG, Heisterkamp SH, Büller HR.** Comparison of three methods to assess therapeutic quality control of treatment with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost* 1999; 82(4):1260-3.
17. **Guyatt G, Akl E, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ.** Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 41Suppl 2:S7-47. Fe de erratas en: *Chest* 2012; 142(6):1698.
18. **Holm T, Lassen JF, Husted SE, Heickendorff L.** The quality of routine oral anticoagulant therapy in a large geographical area. A survey of 310,300 inhabitants. *Dan Med Bull*. 2002;49(3):252-5.
19. **Jones M, McEwan P, Morgan CL, Peters JR, Goodfellow J, Currie CJ.** Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvar atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart*. 2005; 91(4):472-7.
20. **Morisky DE, Green LW, Levine DM.** Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
21. **Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ.** Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263-72.
22. **Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al.** Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
23. **Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR.** Risk adjusted percent time in therapeutic range as a quality indicator for outpatient oral anticoagulation: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4(1):22-9.
24. **Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI.** Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(3):244-52.
25. **Van der Meer FJM, Briët E, Vandembroucke JP, Sramek DI, Versluijs MH, Rosendaal FR.** The role of compliance as a cause of instability in oral anticoagulant therapy. *Brit J Haematol* 1997; 98(4): 893-900.
26. **Melamed OC, Horowitz G, Elhayany A, Vinker S.** Quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation. *Am J Manag Care* 2011;17(3):232-7.
27. **Rose AJ, Ozonoff A, Henault LE, Hylek EM.** Warfarin for atrial fibrillation in community-based practice. *J Thromb Haemost* 2008;6(10):1647-54.