



Programa de Doctorado en Deporte y Salud

TESIS DOCTORAL

**Evaluación de las propiedades psicométricas de la
Escala Morisky de Adherencia Terapéutica
de 8 ítems (MMAS-8) para anticoagulantes orales en
población española**

Realizada por:

Anna Borrás Gallén

Directora:

María Virtudes Pérez Jover

Codirector:

Domingo Orozco Beltrán

Universidad Miguel Hernández de Elche

- 2025 -



La presente Tesis Doctoral, titulada “**Evaluación de las propiedades psicométricas de la Escala Morisky de Adherencia Terapéutica de 8 ítems (MMAS-8) para anticoagulantes orales en población española**”, se presenta bajo la modalidad de tesis convencional con el/los siguiente/s indicios de calidad:

- **Referencia del artículo** producto de esta tesis: Borrás-Gallén A, Orozco-Beltrán D, Quesada JA, Carratalá-Munuera C, López-Pineda A, Nouni-García R, Pérez-Jover V. Evaluación de las propiedades psicométricas de la escala Morisky de adherencia terapéutica de 8 ítems (MMAS-8) para anticoagulantes orales en población española [*Evaluation of the psychometric properties of the 8-item Morisky medication adherence scale (MMAS-8) for oral anticoagulants in the Spanish population*]. Semergen. 2025 Jan 16;51(4):102439. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2024.102439. Epub ahead of print. PMID: 39823964.

Este trabajo fue aceptado el día 29 de noviembre de 2024 para su publicación en la revista Medicina de Familia. SEMERGEN (ISSN: 1138-3593) en la categoría de Original Article. Revista indexada en la base de datos Journal Citation Reports (JCR) como Q4 en 2023, en la categoría Primary Health Care, y fue aceptado por Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2023.102160>



La Dra. Dña. *M^a Virtudes Pérez Jover*, directora, y el Dr. D. Domingo Orozco Beltrán, codirector de la tesis doctoral titulada *“Evaluación de las propiedades psicométricas de la Escala Morisky de Adherencia Terapéutica de 8 ítems (MMAS-8) para anticoagulantes orales en población española”*

INFORMA/N:

Que Dña. *Anna Borrás Gallén* ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado *“Evaluación de las propiedades psicométricas de la Escala Morisky de Adherencia Terapéutica de 8 ítems (MMAS-8) para anticoagulantes orales en población española”* conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en Elche a 12 de febrero de 2025

Director/a de la tesis

Dra. Dña M^a Virtudes Pérez Jover

Codirector/a de la tesis

Dr. D. Domingo Orozco Beltrán



El Dr. D. *"FRANCISCO JAVIER MORENO HERNANDEZ"*, Coordinador del Programa de Doctorado en *DEPORTE Y SALUD*.

INFORMA:

Que Dña. *"ANNA BORRÀS GALLÉN"* ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado *"Evaluación de las propiedades psicométricas de la Escala Morisky de Adherencia Terapéutica de 8 ítems (MMAS-8) para anticoagulantes orales en población española"* conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en San Juan de Alicante a xx de abril. de 2025

Prof. Dr. D. *"FRANCISCO JAVIER MORENO HERNANDEZ"*

Coordinador del Programa de Doctorado en DEPORTE Y SALUD

ÍNDICE

Lista de siglas y acrónimos	1
Resumen	3
Abstract	4
1. Introducción	5
1.1 Enfermedad tromboembólica: Generalidades y situación epidemiológica actual	7
1.2 Enfermedad tromboembólica arterial	7
1.2.1 Cardiopatía isquémica	7
1.2.2 Ictus isquémico	8
1.3 Enfermedad tromboembólica venosa	10
2. Fibrilación auricular	17
2.1 Definición de la fibrilación auricular	19
2.2 Clasificaciones de la fibrilación auricular	19
2.3 Presentación clínica de la fibrilación auricular y relevancia en la salud del paciente... ..	21
2.4 Diagnóstico de la fibrilación auricular	22
2.5 Epidemiología de la fibrilación auricular	24
2.6 Complicaciones asociadas a la fibrilación auricular	29
2.7 Patologías y factores de riesgo asociados a la fibrilación auricular	30
2.8 Evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en los pacientes con fibrilación auricular	36
2.8.1 Control y reducción del riesgo hemorrágico	37
3. Prevención y manejo: enfermedad tromboembólica y fibrilación auricular	39
3.1 Tratamiento no farmacológico	41
3.1.1 Obesidad	42
3.1.2 Consumo de alcohol	42
3.1.3 Tabaquismo	42
3.1.4 Actividad física	42

3.1.5	Hipertensión arterial	42
3.1.6	Diabetes mellitus	43
3.1.7	Apnea del sueño	45
3.2	Tratamiento farmacológico	45
3.2.1	Anticoagulantes orales: Antagonistas de la Vitamina K.....	46
3.2.2	Anticoagulantes orales directos/ no dependientes de Vitamina K.....	53
3.2.3	Ventajas y desventajas entre los anticoagulantes orales antivitamina K y los de acción directa	62
3.2.4	Utilidad de otros tratamientos en la prevención de la enfermedad tromboembólica	64
3.3	Recomendaciones generales en anticoagulación oral para pacientes con fibrilación auricular (Guía ESC 2020).....	65
3.4	Situaciones especiales	66
3.5	Presente y futuro de la anticoagulación oral	68
3.6	Últimos avances y propuestas de mejora para el manejo del paciente con fibrilación auricular	68
4.	Adherencia terapéutica.....	73
4.1	Revisión de la definición de adherencia terapéutica y conceptos relacionados	75
4.2	La falta de adherencia terapéutica, un problema global	76
4.3	Causas de falta de adherencia o incumplimiento terapéutico	80
4.4	Consecuencias de la falta de adherencia terapéutica.....	82
4.5	Estrategias dirigidas a mejorar la adherencia terapéutica.....	83
4.6	Particularidades de la adherencia terapéutica en anticoagulación oral.....	85
4.6.1	Revisión de la epidemiología sobre adherencia en anticoagulantes orales	85
4.6.2	Factores relacionados con una baja adherencia en anticoagulación oral	86
4.6.3	Consecuencias de una baja adherencia a anticoagulantes orales.....	87
4.6.4	Posibles intervenciones ante una baja adherencia terapéutica	88
4.6.5	Revisión sobre estrategias sociofamiliares para mejorar la adherencia a anticoagulantes orales.....	89

4.7	Herramientas de medición de adherencia terapéutica en enfermedades crónicas ..	89
4.7.1	Métodos objetivos directos	90
4.7.2	Métodos objetivos indirectos	91
4.7.3	Métodos subjetivos indirectos.....	93
4.8	Herramientas de medición de adherencia terapéutica utilizadas en anticoagulación oral (ventajas e inconvenientes).....	109
4.9	Fundamentos de las escalas de adherencia terapéutica	111
4.10	Proceso de elaboración de una escala.....	112
4.11	Propiedades psicométricas de una escala	113
5.	Justificación del estudio	119
6.	Hipótesis y objetivos.....	125
6.1	Hipótesis.....	127
6.2	Objetivos	127
6.2.1	Objetivo general	127
6.2.2	Objetivos específicos	127
7.	Material y métodos	129
7.1	Diseño y tipo de estudio.....	131
7.2	Ámbito del estudio	132
7.2.1	Población de estudio y selección de la muestra.....	132
7.2.2	Criterios de inclusión	132
7.2.3	Criterios de exclusión	132
7.2.4	Método de muestreo.....	133
7.2.4.1	Tasa de respuesta	133
7.2.5	Tamaño muestral	133
7.2.6	Procedencia de los sujetos	133
7.3	Método de recogida de datos	134
7.4	Variables del estudio	134
7.5	Instrumentos de medición	135

7.6	Estrategia de análisis estadístico de datos	137
7.7	Aspectos éticos y consentimiento informado	139
8.	Resultados.....	141
8.1	Resultados del análisis descriptivo	143
8.2	Evaluación de la adherencia terapéutica	150
8.3	Análisis de las propiedades psicométricas de la escala	150
8.3.1	Fiabilidad	150
8.3.2	Validez.....	152
9.	Discusión	155
9.1	Análisis de propiedades psicométricas del MMAS-8 y resultados.....	157
9.2	Limitaciones del estudio	161
9.3	Fortalezas del estudio	161
9.4	Futuras líneas de investigación	162
10.	Conclusiones.....	163
11.1	Para el objetivo principal	165
11.2	Para los objetivos específicos	165
11.	Bibliografía.....	167
12.	Anexos	205
13.	Agradecimientos	229

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

(AAS): Ácido acetil salicílico

(ACO): Anticoagulante oral

(ACOD): Nuevos anticoagulantes de acción directa

(ACV): Accidente cerebrovascular

(AIT): Accidente isquémico transitorio

(AVK): Anticoagulantes cumarínicos o antivitamina K

(CI): Cardiopatía isquémica

(DM): Diabetes Mellitus

(ECG): Electrocardiograma

(EII): Enfermedad inflamatoria intestinal

(EPOC): Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(ERC): Enfermedad renal crónica

(EHRA): European Heart Rhythm Association

(EMA): Agencia Europea del Medicamento

(ETEVE): Enfermedad tromboembólica venosa

(FA): Fibrilación auricular

(FANV): Fibrilación auricular no valvular

(FDA): Food and Drug Administration

(HTA): Hipertensión arterial

(IAM): Infarto agudo de miocardio

(ICC): Insuficiencia cardíaca crónica

(INE): Instituto Nacional de Estadística

(INR): International Normalized Ratio

(IR): Tasa de incidencia global

(IT): Incumplimiento terapéutico

(MR): Tasa de mortalidad

(ms): Milisegundos

(OMS): Organización Mundial de la Salud

(PAD): Presión arterial diastólica

(PAS): Presión arterial sistólica

(RAM): Reacción adversa medicamentosa

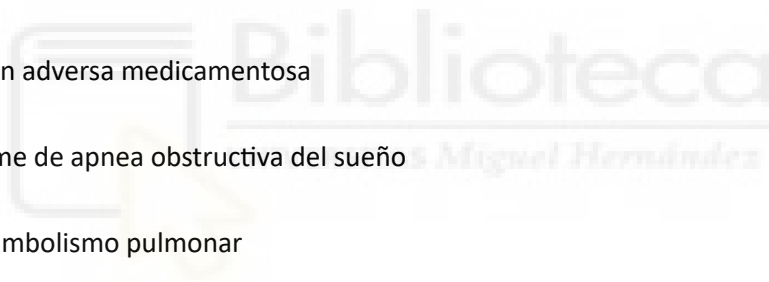
(SAHS): Síndrome de apnea obstructiva del sueño

(TEP): Tromboembolismo pulmonar

(TRT): Tiempo en rango terapéutico

(TVP): Trombosis venosa profunda

(VIH): Virus de la Inmunodeficiencia Humana



RESUMEN

Objetivo: El uso de anticoagulantes orales ha aumentado debido a la creciente prevalencia de fibrilación auricular, condición que incrementa el riesgo de eventos tromboembólicos. Estos fármacos son efectivos en su prevención, pero su éxito depende de la adherencia terapéutica, lo que requiere herramientas validadas para su evaluación. El objetivo del estudio es evaluar la idoneidad del cuestionario *Morisky Medication Adherence Scale-8* (MMAS-8) en su versión adaptada para la población española.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y transversal en centros de salud de Jávea y Pego entre 2017 y 2022. Participaron 211 pacientes tratados con anticoagulantes orales durante al menos 6 meses. Para evaluar la adherencia, se utilizó la versión española del cuestionario MMAS-8. La fiabilidad se determinó mediante el coeficiente omega de McDonald y el método de «test-retest», mientras que la validez fue analizada mediante un análisis factorial.

Resultados: El coeficiente omega de 0,69 indicó una consistencia interna moderada. Los ítems 1 y 8 mostraron concordancia moderada, mientras que los otros ítems presentaron concordancia débil, lo que dio como resultado una concordancia total moderada. En el análisis de validez de constructo, se observó poca variabilidad, lo que sugiere que la escala no refleja una estructura unidimensional clara.

Conclusiones: La escala MMAS-8 mostró moderada consistencia interna y baja estabilidad temporal. Además, los resultados sugieren que la escala no es adecuada para medir la adherencia en pacientes tratados con anticoagulantes orales debido a su falta de consistencia en la población estudiada.

Palabras clave: Anticoagulantes orales; Antivitamina K; Anticoagulantes orales directos; Adherencia terapéutica; Atención Primaria; Cuestionarios y escalas; Estudios de validación

ABSTRACT

Aim: The use of oral anticoagulants has increased due to the rising prevalence of auricular fibrillation, a condition that raises the risk of thromboembolic events. These drugs are effective in preventing such events, but their success depends on therapeutic adherence, which requires validated tools for assessment. The aim of this study is to evaluate the suitability of the Morisky Medication Adherence Scale-8 (MMAS-8) questionnaire in its adapted version for the Spanish population.

Materials and methods: An observational, descriptive, cross-sectional study was conducted in health centres in Jávea and Pego between 2017 and 2022. A total of 211 patients treated with oral anticoagulants for at least 6 months participated. To assess adherence, the Spanish version of the MMAS-8 questionnaire was used. Reliability was determined using McDonald's Omega coefficient and the test-retest method, while validity was assessed through factor analysis.

Results: The Omega coefficient of 0.69 indicated moderate internal consistency. Items 1 and 8 showed moderate agreement, while the other items demonstrated weak agreement, resulting in overall moderate concordance. Construct validity analysis showed little variability, suggesting that the scale does not clearly reflect a unidimensional structure.

Conclusions: The MMAS-8 scale demonstrated moderate internal consistency and low temporal stability. Furthermore, the results suggest that the scale is not suitable for measuring adherence in patients treated with oral anticoagulants due to its lack of robustness in the studied population.

Keywords: Oral anticoagulants; Antivitamin K; Direct oral anticoagulants; Therapeutic adherence; Primary Care; Questionnaires and scales; Validation studies

1. INTRODUCCIÓN





1. INTRODUCCIÓN

1.1 Enfermedad tromboembólica: Generalidades y situación epidemiológica actual

La enfermedad tromboembólica se clasifica según su origen arterial o venoso. Las principales manifestaciones clínicas de enfermedad tromboembólica arterial son la cardiopatía isquémica (CI) y el accidente cerebrovascular (ACV) de origen isquémico. Por otra parte, las principales manifestaciones de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) son la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP). La fibrilación auricular (FA) es uno de los factores de riesgo más importantes de ACV y de tromboembolismo arterial sistémico.

Se estimó que la enfermedad tromboembólica ya representaba 1 de cada 4 muertes en todo el mundo en 2010 y es la principal causa de mortalidad (1).

El Instituto Nacional de Estadística (INE) ha publicado recientemente en una nota de prensa en la que se indica que en España las enfermedades del sistema circulatorio han supuesto el 27,1% del total de muertes en el primer semestre de 2023, siendo la segunda causa de muerte en hombres por detrás de los tumores, con un total de 28.342 fallecimientos, y la primera causa de muerte en mujeres con un total de 31.768 mujeres fallecidas por esta causa. Por otra parte, se ha observado un descenso del 6,8% del número de fallecidos por cardiopatía isquémica respecto al mismo periodo del año 2022. En segundo lugar, se situaron las enfermedades cerebrovasculares con 11.926 muertes (2). Estos datos ponen de manifiesto la importancia de la enfermedad tromboembólica en España.

1.2 Enfermedad tromboembólica arterial

1.2.1 Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica es un trastorno en el que se produce un insuficiente aporte de sangre y, por tanto, de oxígeno al miocardio. Suele deberse a un desequilibrio entre la demanda de oxígeno por parte de este tejido y el aporte recibido, produciéndose así una situación de isquemia miocárdica (3).

ETIOLOGÍA: La causa más frecuente de CI es la formación previa de una placa de ateroma en una o varias arterias coronarias, que produce una reducción de la circulación miocárdica dependiente de las arterias afectas, hecho que a su vez provoca un déficit en la perfusión del área miocárdica correspondiente (3).

FACTORES DE RIESGO: Los principales factores de riesgo de la aterosclerosis coronaria, causa principal de la CI son la edad, el sexo, la obesidad, el tabaquismo, alcoholismo, sedentarismo, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), la dislipemia y factores genéticos (3), (4).

EPIDEMIOLOGÍA: Cabe destacar que la cardiopatía isquémica causa en los países desarrollados más discapacidad y fallecimientos, así como un mayor coste económico que cualquier otra enfermedad. Se calcula que en todo el mundo existen 197.2 millones de personas diagnosticados de cardiopatía isquémica (5). Solo en Estados Unidos (EE. UU.) la padecen 20.1 millones de personas y, al parecer, alrededor del 3-4% de la población ha sufrido un infarto de miocardio (IAM) (5). En España existen todavía pocos estudios sobre la incidencia de la CI. En el estudio HERMEX realizado en Extremadura se observó una tasa de incidencia global de CI de 327 casos/100.000 habitantes-año, siendo la tasa de incidencia en mujeres de 211 casos/100.000 habitantes-año y en hombres de 470 casos/100.000 habitantes-año (6).

TENDENCIA ACTUAL: Tanto en Europa Occidental como en EE. UU. se ha visto que la incidencia está aumentando en poblaciones o individuos con menos recursos económicos. Pero al mismo tiempo se observa una reducción de la tasa de mortalidad por CI que parece relacionada, en parte, con el tratamiento farmacológico y en parte con la prevención primaria mediante la modificación de los factores de riesgo. También se ha observado que la prevención primaria está retrasando la edad de aparición de esta enfermedad en todos los grupos socioeconómicos (5).

1.2.2 Ictus isquémico

El ictus isquémico es una entidad clínica provocada por la interrupción de la circulación en los grandes vasos cerebrales. Suele deberse a la oclusión mediante un émbolo proveniente de diferentes orígenes, como el corazón, el cayado aórtico o las arterias carótidas internas, entre otras (7).

Por otra parte, existen lesiones isquémicas cerebrales más pequeñas y profundas que suelen relacionarse con una alteración intrínseca de los vasos cerebrales de menor tamaño, y esto conforma los llamados infartos lacunares, la alteración de la sustancia blanca y los microsangrados (8). En ocasiones, este déficit circulatorio en la vascularización cerebral se resuelve de forma rápida, antes de 24 horas, y se le llama Accidente Isquémico Transitorio (AIT). Suele presentar manifestaciones clínicas más o menos evidentes pero que a diferencia del ACV isquémico, la mayoría se resuelven entre 5 y 15 minutos después y no se encuentra evidencia radiológica de infarto. Pero esta definición se está adaptando a los nuevos tiempos y técnicas diagnósticas (9).

ETIOLOGÍA: Las causas principales de ACV isquémico son de más a menos frecuentes: criptogenética (sin causa cardioembólica, aterosclerótica o lacunar claras), cardioembólica, infartos lacunares y aterosclerosis de grandes vasos (10).

FACTORES DE RIESGO:

- **MODIFICABLES:** Los más importantes son: el tabaquismo, la obesidad, la HTA, la dislipemia, la resistencia a la insulina, la DM, la apnea obstructiva del sueño (SAHS), el consumo abusivo de alcohol, el sedentarismo, las dietas hipercalóricas ricas en grasas saturadas, el estrés psicosocial, cardiopatía isquémica, valvulopatía mitral, insuficiencia cardíaca crónica (ICC), fibrilación auricular, endocarditis infecciosa, consumo de tóxicos como la cocaína o las anfetaminas, estenosis arterial carotídea, vasculitis, terapia sustitutiva con estrógenos o estados de hipercoagulabilidad (11) (12) (13).
- **NO MODIFICABLES:** Incluyen: ACV previo, AIT previo, el sexo, la raza, la edad avanzada e incluso los antecedentes familiares de ACV, factores que, aunque no sean modificables deberán tenerse en cuenta en el seguimiento del paciente y en la prevención primaria o secundaria de un accidente cerebrovascular (11).

EPIDEMIOLOGÍA: El ACV isquémico suele ser el causante del 85% de todos los ACV. Por otra parte, las hemorragias subaracnoideas y parenquimatosas son la causa del 15% de los ACV restantes (10).

En España se estima que la incidencia del ictus es de 171-191 casos/100.000 habitantes (14), y solo en el primer semestre de 2023, 11.926 personas fallecieron a causa de un ictus en este país (2).

El ACV provoca unas 150.000 muertes en EE. UU. y en caso de supervivencia causa una importante discapacidad neurológica que varía según el paciente y el territorio afectado. (15).

El ACV todavía es la segunda causa de muerte en hombres y primera en mujeres, es la primera causa de discapacidad adquirida en el adulto y la segunda causa de demencia (16).

La incidencia anual de AIT en España es de unos 30 casos/100.000 habitantes (17).

TENDENCIA ACTUAL: En los últimos años han aumentado las campañas de concienciación de los sistemas de salud hacia la población, para que tanto el paciente como las personas de su entorno puedan identificar signos y síntomas clave compatibles con esta patología. Esto permite que la población se alerte de inmediato y consulte rápidamente, reduciendo el tiempo de diagnóstico

y de tratamiento del ACV, mejorando así el pronóstico y reduciendo la mortalidad. La evaluación de la estrategia del sistema nacional de salud de 2020 pone de manifiesto la reducción de la mortalidad por ictus en España, así como una mayor equidad en su tratamiento. Pero, por otra parte, el aumento de la esperanza de vida de la población conlleva también un aumento en la incidencia del ictus, y este hecho supone un nuevo reto para los sistemas de salud (16).

PREVENCIÓN: Es importante conocer los factores de riesgo relacionados con el ictus, ya que en gran medida son evitables mediante una correcta prevención. Desde la Sociedad Española de Neurología se recomienda actuar sobre los hábitos de vida para la prevención primaria y secundaria del ictus. Entre estas medidas de prevención destacan: la abstinencia o cese del consumo de tabaco, el cese del consumo de alcohol, evitar el estrés crónico, evitar el sobrepeso o la obesidad, seguir una dieta mediterránea y practicar actividad física de forma regular (18).

1.3 Enfermedad tromboembólica venosa

La ETEV es una entidad clínica que incluye dos fenómenos relacionados entre sí: la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP).

La TVP se produce al formarse un trombo en algún punto del sistema venoso profundo. En algunas ocasiones, se puede producir el desprendimiento de un fragmento de este trombo que se ve arrastrado por el torrente sanguíneo hasta llegar al sistema arterial pulmonar donde acaba obstruyendo la circulación sanguínea y provocando un TEP (19).

ETIOPATOGENIA: Las alteraciones que predisponen a la formación de un trombo en el sistema venoso se recogen en la llamada “Tríada de Virchow”, que consiste en: la presencia de una lesión endotelial, la existencia de estasis venoso o enlentecimiento del flujo sanguíneo y el estado de hipercoagulabilidad. A partir de cualquiera de estos mecanismos o de la suma de ellos, se provoca el estado de hipercoagulabilidad que facilita la formación del trombo venoso (20). La etiopatogenia de la ETEV se resume en la **Figura 1:**

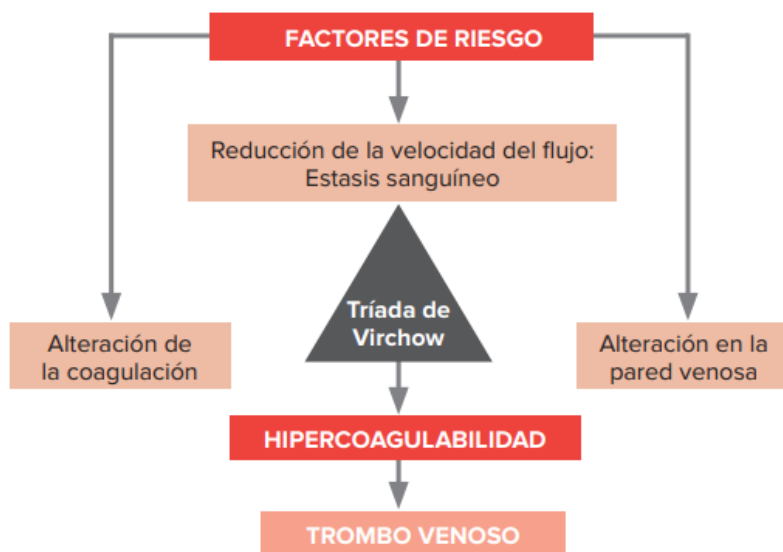


Figura 1: Etiopatogenia de la trombosis venosa profunda, tomada de La Guía de Enfermedad Tromboembólica venosa en Atención Primaria de SEMERGEN (21)

Este trombo suele originarse mayoritariamente en el sistema venoso profundo de miembros inferiores. En una gran parte de los casos el trombo se resuelve de forma espontánea, produciéndose una repermeabilización venosa completa. En otros casos el trombo solo se resuelve de forma parcial y se acaba integrando en la pared venosa. Y, por último, en algunos casos se llega a desprender un fragmento de este al que llamamos émbolo, que puede viajar por el torrente sanguíneo hasta enclavarse en el lecho arterial pulmonar y provocar lo que ya hemos descrito como un TEP, de graves consecuencias (22). Este proceso de formación de la ETEV se resume en la **Figura 2:**

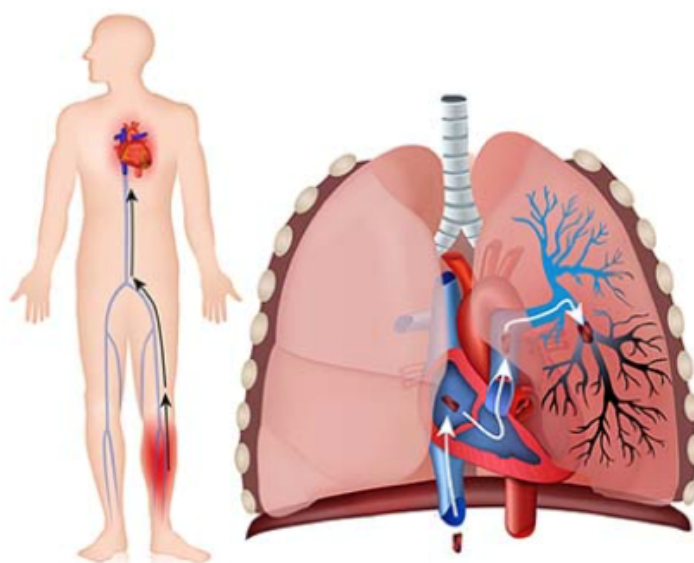


Figura 2: Representación de la formación de la enfermedad tromboembólica. Imagen tomada de la Fundación Española del Corazón (23)

FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PROTECTORES: Los numerosos factores de riesgo de la ETEV se han clasificado de diferentes formas. Un tipo de clasificación se basa en el mecanismo de acción (éstasis venoso, hipercoagulabilidad, disfunción endotelial o combinados), que se recogen en la tríada de Virchow (definida en el punto anterior) (20). (22) (21). Otro tipo de clasificación divide los factores en factores de riesgo y factores protectores. A continuación, en la **Figura 3**, adaptación de Lutsey et al. (24) se expone dicha clasificación:

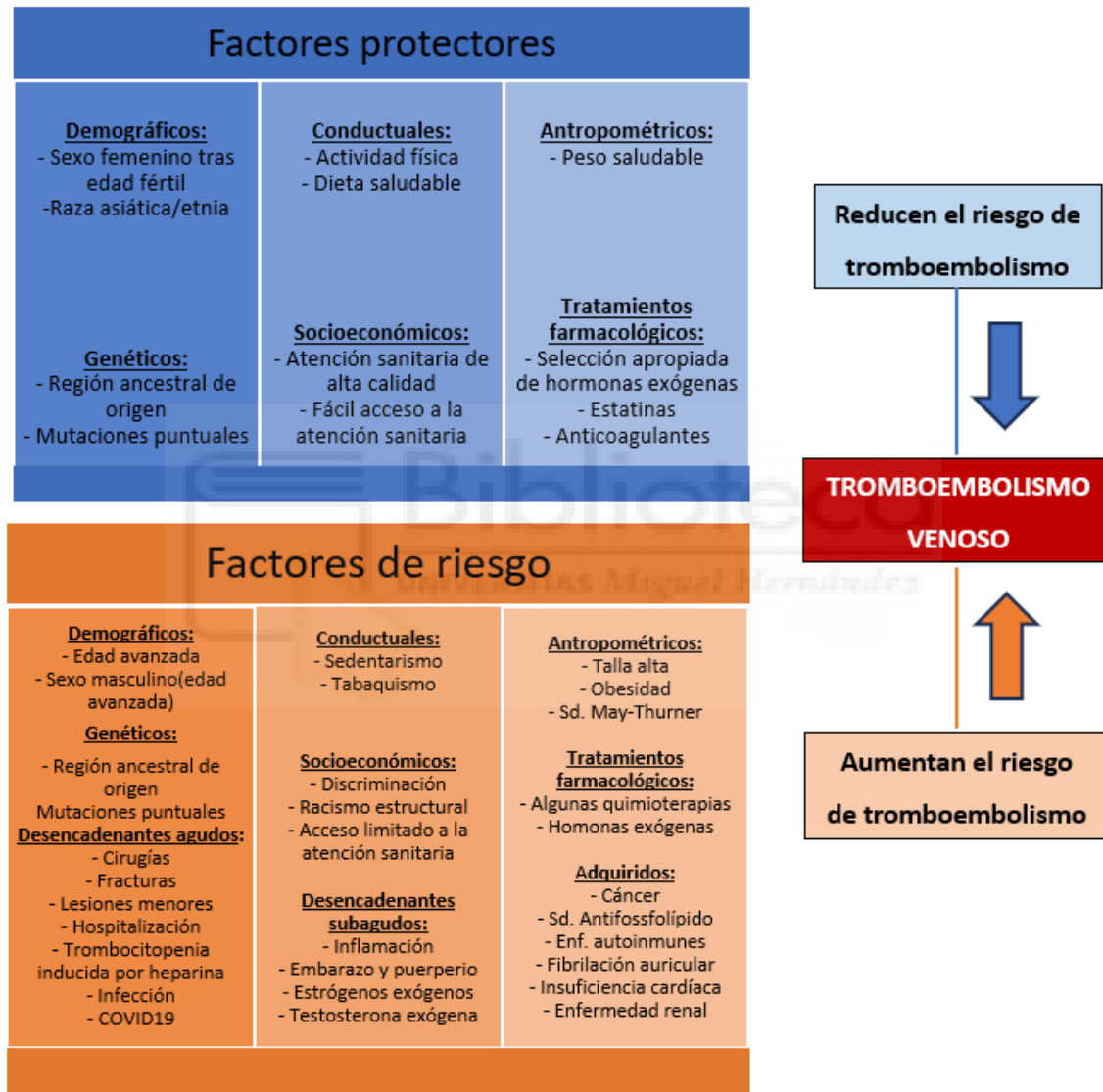


Figura 3: Adaptada de Lutsey et al. (24). Factores de riesgo y factores preventivos de la enfermedad tromboembólica venosa.

EPIDEMIOLOGÍA:

- **Global:** La ETEV es la responsable de una importante morbimortalidad en la población general en todo el mundo. Se estima que la enfermedad tromboembólica fue la responsable de una de cada cuatro muertes en todo el mundo en 2010 y es la principal causa de mortalidad (1).

Por otra parte, es importante mencionar que a través del “Global Burden of Disease Project” (1) (Proyecto de Carga Global de Enfermedad), de revisiones sistemáticas y de búsquedas bibliográficas se emitieron informes en los que se realiza una estimación de la carga global de enfermedad a partir de las tasas de incidencia, mortalidad, años vividos con discapacidad y años de vida ajustados por discapacidad en relación con esta patología, que se muestran a continuación, en la **Tabla 1** (1).

Tabla 1: Incidencia, Mortalidad, AVD y DALY, Estimación de condiciones trombóticas por 100.000 habitantes. Adaptada de *Global Burden of Disease Project 2016* (1)

Medida	Cardiopatía isquémica	Ictus isquémico	Fibrilación auricular	Tromboembolismo venoso
Incidencia	1518.7 (2013)	114.3 (2013)	77.5 hombres (2010), 59.5 mujeres (2010)	115-269 (2010)
Mortalidad	1105.5 (2010)	42.3 (2010)	1.7 (2010)	9.4-32.3 (1998-2008)
AVD	5.8 (2013)	2.7 (2013)	0.9 (2013)	No disponible
DALY	654-2855 (2010)	217-1361 (2010)	45.9-64.5 (2010)	No disponible

*AVD: Años vividos con discapacidad; DALY: Años de vida ajustados por discapacidad

Según se ha publicado recientemente, El Registro Computarizado de pacientes con Tromboembolismo venoso (Registro RIETE), que contiene una base de datos de 26 países, encontró que la mortalidad a los 30 días por tromboembolismo de venas abdominales del 5,96%, por TEP del 4,97%, por TVP de MMSS del 3,39%, por TVP de MMII del 2,53% y por ACV del 2,25% (25), (26).

A continuación, en la **Figura 4** se muestra una adaptación del gráfico extraído del Registro RIETE. Los datos de este gráfico están actualizados a fecha de 1 de febrero de 2025. Este estudio cuenta con 129173 pacientes (25):

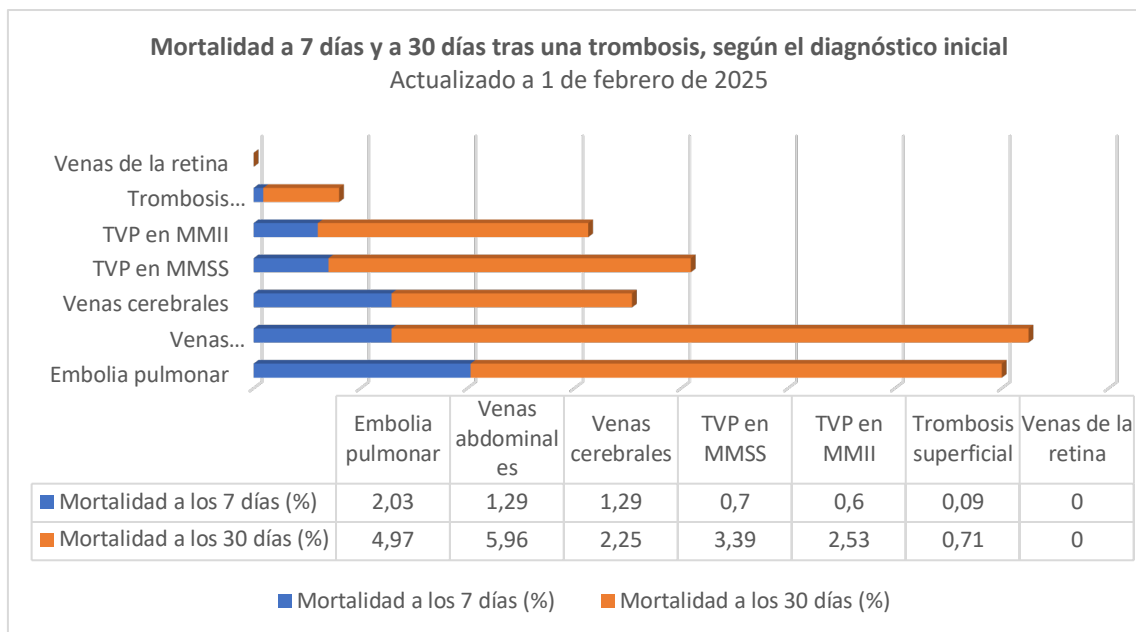


Figura 4: Adaptación gráfica de los datos obtenidos del Registro RIETE sobre mortalidad a los 30 días por tromboembolismo venoso, según su origen(25)

Por otra parte, según el estudio realizado por Heit et al. (27), la tasa de supervivencia a los 7 días de padecer una TVP es del 97%, porcentaje que se reduce progresivamente hasta alcanzar un 65,2% a los 8 años. En cambio, tras padecer un tromboembolismo pulmonar los datos empeoran, siendo la tasa de supervivencia a los 7 días del episodio del 76,5% y del 41,5% a los 8 años. Estos resultados se explican en la **Tabla 2:**

Tabla 2: Tasa de supervivencia de TEP y TVP, adaptada de Heit et al. (27):

Tiempo	Supervivencia (%) tras una trombosis venosa profunda	Supervivencia (%) tras un embolismo pulmonar
0 días	97.0	76.5
7 días	96.2	71.1
14 días	95.7	68.7
30 días	94.5	66.8
90 días	91.9	62.8
1 año	85.4	57.4
2 años	81.4	53.6
5 años	72.6	47.4
8 años	65.2	41.5

- **Europa:** Se estima una tasa de incidencia anual de la ETEV de entre 74 y 140 por 100.000 personas y año en la población europea, cifras que se acercan mucho a las de la incidencia del accidente cerebrovascular (28).
- **España:** la incidencia anual de ETEV se estima entre 63 y 154 casos por cada 100.000 habitantes, y alrededor del 20% de los pacientes que sufran ETEV presentará episodios adversos relacionados como hemorragias mayores, recurrencias o incluso la muerte (21). La tasa de mortalidad de la ETEV es del 11,6% para el TEP y del 2,3% para la TVP(29).





2. FIBRILACIÓN AURICULAR





2. FIBRILACIÓN AURICULAR

2.1 Definición de la fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente en la población mundial. Se produce a través de diversos mecanismos auriculares que provocan una activación eléctrica descoordinada en las aurículas. Suele presentarse como una taquiarritmia (arritmia de ritmo rápido), aunque también puede presentarse como una bradiarritmia (arritmia de ritmo lento). Esta actividad puede generarse en las propias aurículas o en las venas pulmonares. La consecuencia de esta arritmia es una contracción auricular ineficiente, situación que afecta a la circulación sanguínea intracardiaca, que favorece la formación de trombos y eleva el riesgo de embolia de forma significativa si no se diagnostica y se trata a tiempo (30).

2.2 Clasificaciones de la fibrilación auricular

- **Clasificación por recurrencia:**

Un episodio de FA puede ser único o recurrente. Según el tipo de recurrencia se clasifica en: paroxística, persistente, persistente de larga duración o permanente. Esta clasificación más detallada tiene como objetivo aclarar de una forma más precisa cuando el tratamiento más indicado es una cardioversión eléctrica o farmacológica. En las versiones de 2010 y 2012 de la guía ESC podemos encontrar la definición de cada tipo de recurrencia, que se resumen en la **Tabla 3** (31).

Tabla 3: Fibrilación auricular clasificada según el tipo de recurrencia (31):

Tipos de FA según recurrencia	Definición
FA de novo	Detectada por primera vez, sin tener en cuenta duración o síntomas
FA paroxística	Detectados 2 o más episodios de que remiten espontáneamente en menos de 7 días, o cuando se realiza una cardioversión eléctrica o farmacológica en las 48 horas desde su inicio
FA persistente	Detectados 2 o más episodios de FA de duración superior a 7 días, o que remitan tras realización de cardioversión eléctrica o farmacológica pasadas las 48 horas desde su inicio
FA persistente de larga duración	Episodio de más de 12 meses de duración
FA permanente	Episodio que persiste en el tiempo tras no conseguir recuperar el ritmo sinusal, o en el que no se contempla restaurarlo

*FA: Fibrilación auricular

Asimismo, hay que tener en cuenta que esta clasificación no es estática, ya que frecuentemente el paciente progresará a episodios más frecuentes y prolongados, pasando de una FA paroxística a una FA persistente o permanente, con los riesgos tromboembólicos que esto conlleva. Por esta razón se están planteando alternativas terapéuticas como la crio-ablación precoz en pacientes con FA paroxística dado que está demostrando una menor progresión a formas persistentes o permanentes respecto al tratamiento farmacológico antiarrítmico (32).

- **Clasificación según afectación valvular:**

La fibrilación auricular también se ha clasificado en valvular y no valvular.

Esta última clasificación de la FA valvular o no valvular nace de la identificación del elevado riesgo embólico de los pacientes con patología valvular como la estenosis mitral moderada a severa. Se observó que en estos pacientes la anticoagulación oral con fármacos antivitamina K como la Warfarina reducían el riesgo embólico. Posteriormente, ante la aparición de los nuevos anticoagulantes de acción directa (ACOD) (33), se realizaron nuevos estudios en los que se demostró que estos también reducían el riesgo embólico, en un principio en los pacientes con FA no valvular (FANV) y posteriormente también se ha demostrado su eficacia en los pacientes con FA y patología valvular cardíaca (34), por lo que esta clasificación debería reevaluarse (35).

- **Clasificación según sintomatología:**

LA FA puede ser sintomática o asintomática. Las arritmias sintomáticas son más fáciles de detectar, ya que cuando se presentan, sus síntomas (palpitaciones, mareo, dolor torácico, disnea, etc.) alertan al paciente y éste acudirá a un centro sanitario con más probabilidad que un paciente que se encuentra totalmente asintomático.

Para poder clasificar los síntomas de la FA a nivel de repercusión funcional se creó la Escala EHRA (*European Heart Rhythm Association*). En ella se definen 5 grupos de pacientes, desde aquellos que no presentan ningún síntoma hasta aquellos en los que la FA provoca la interrupción de su actividad diaria normal, que se muestran en la **Tabla 4** (36) (37):

Tabla 4: Escala de síntomas de la FA según la EHRA (36):

Escala	Síntomas	Descripción
1	Ninguno	La FA no causa síntomas
2 a	Leves	La actividad diaria normal no está afectada por síntomas de la FA
2 b	Moderados	La actividad diaria normal no está afectada por los síntomas de la FA, pero los síntomas suponen un problema para el paciente
3	Graves	La actividad diaria normal está afectada por los síntomas de la FA
4	Discapacitantes	Se interrumpe la actividad diaria normal

*FA: fibrilación auricular * EHRA: European Heart Rhythm Association

2.3 Presentación clínica de la fibrilación auricular y relevancia en la salud del paciente

Como ya se ha comentado anteriormente, la fibrilación auricular puede ser sintomática o asintomática.

Los síntomas más relacionados con esta entidad se exponen en la **Tabla 5** (38):

Tabla 5: Síntomas más habituales de la fibrilación auricular:

Síntomas más habituales de la fibrilación auricular	
Palpitaciones	Peor tolerancia a la actividad física
Disnea	Sensación de mareo
Astenia	Síncope
Dolor torácico	Trastornos del sueño
Opresión torácica	Otros

Los/as pacientes con FA pueden encontrarse hemodinámicamente estables o inestables. En caso de encontrarse inestable, este/a paciente puede presentar síncope, hipotensión sintomática, insuficiencia cardíaca aguda, edema agudo de pulmón, posible desarrollo de isquemia miocárdica o incluso shock cardiogénico. Dado que estas situaciones son potencialmente graves, en estos casos se debe realizar una cardioversión eléctrica sincronizada para intentar revertir la arritmia en medida de lo posible (39).

La FA suele ser sintomática en la mayoría de las personas, y estas suelen tener una calidad de vida deteriorada en mayor o menor grado. Este deterioro en la calidad de vida se ha correlacionado estrechamente con la gravedad de los síntomas. Asimismo, tanto la presencia de síntomas en la FA como una menor calidad de vida se han relacionado con un incremento en el

riesgo de hospitalización. Por otra parte, aun teniendo en cuenta lo anterior, en los estudios realizados no se ha observado un aumento en la mortalidad en estos/as pacientes (40).

En cuanto a la FA asintomática o subclínica, también es frecuente en la práctica clínica. La ausencia de síntomas se asocia con edad avanzada, mayor número de comorbilidades y con un alto riesgo tromboembólico. Algunos estudios muestran una mortalidad mayor al año en pacientes asintomáticos/as en comparación con pacientes sintomáticos/as (41) (42). Y por esta razón se está planteando la instauración del cribado de la FA asintomática ya que esta entidad parece tener un pronóstico menos favorable en estas personas (43) (44) (45). En un estudio español sobre la detección precoz de FA durante el control y/o seguimiento de FRCV en la farmacia comunitaria, se detectó una prevalencia de FA del 9'1%, y de estos/as pacientes el 85% no estaban en tratamiento anticoagulante oral pero sí lo precisaban (46).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, aunque el buen control de la fibrilación auricular parece estar relacionado con la presencia de menos síntomas clínicos y también con una mejor calidad de vida, también se ha visto que los/as pacientes con buen control de su FA presentan también síntomas, algunos de ellos pueden sufrir además un deterioro a nivel funcional, en su calidad de vida y un aumento de eventos cardiovasculares, por lo que no habría que perder de vista la necesidad de encontrar tratamientos que mejoren tanto el control de la enfermedad como la carga que supone a nivel funcional y de calidad de vida (47).

2.4 Diagnóstico de la fibrilación auricular

La FA se diagnostica mediante un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, que debe registrar un episodio de, al menos, 30 segundos de duración. El ECG es una técnica sencilla y accesible que puede realizarse tanto en centros hospitalarios como en centros de salud, o incluso en el mismo domicilio de los/las pacientes cuando esto es posible. El ECG muestra un ritmo cardíaco con ondas P repetidas que no pueden distinguirse claramente, traduciendo la actividad fibrilatoria de las aurículas, intervalos RR irregulares, y ondas f con variable amplitud y longitud, y que oscilan entre 100 y 200 milisegundos (ms) (30). La **Figura 5** muestra un ejemplo de FA y la **Figura 6** un electrocardiograma:

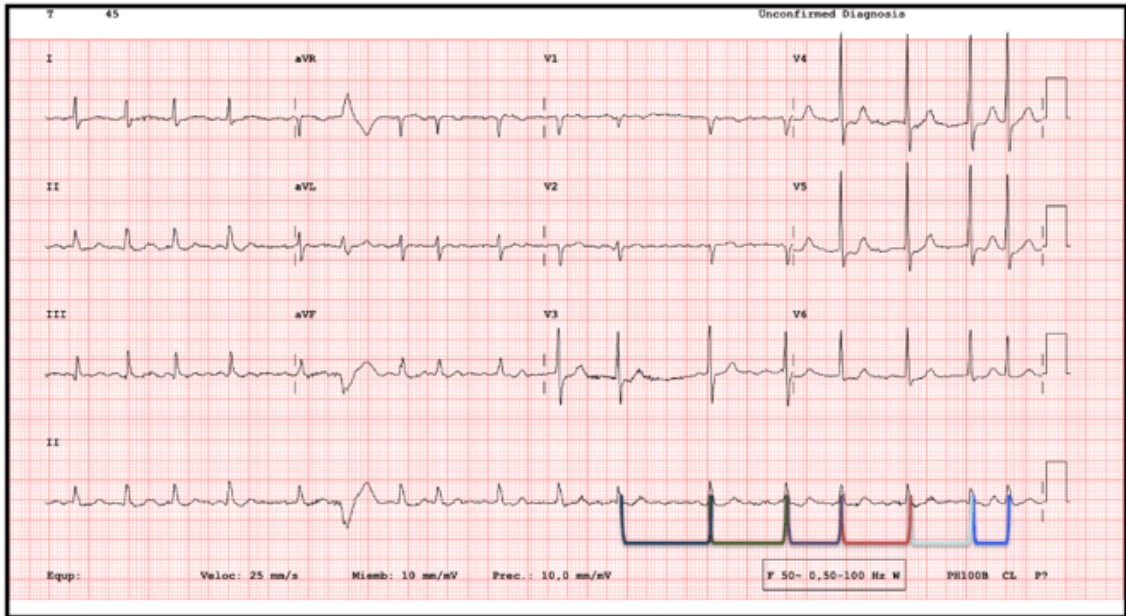


Figura 5 Ejemplo de electrocardiograma con fibrilación auricular.
 Imagen tomada de: <https://www.cardioteca.com/pildoras-ecg/5070-como-se-define-electrocardiograficamente-la-fibrilacion-auricular.html>



Figura 6: Electrocardiógrafo del Centro de Salud de Pego

Por otra parte, si no es posible obtener el diagnóstico de la FA mediante el ECG debido a su corta monitorización, en ocasiones puede precisarse la implantación de dispositivos o de monitores portátiles que permitan la detección de episodios de fibrilación auricular. Estos dispositivos además pueden contribuir al seguimiento de la arritmia y han demostrado una alta sensibilidad y especificidad. Además, estos dispositivos permiten facilitar el manejo de cada paciente y

ofrecen la posibilidad de aplicar terapias individualizadas ya que esta patología es muy heterogénea y puede producir diferentes escenarios clínicos (48).

2.5 Epidemiología de la fibrilación auricular

- **GLOBAL**→ La FA es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en personas adultas a nivel mundial (49). Actualmente se estiman unos 60 millones de casos de FA en el mundo (50), y una prevalencia de FA en la población adulta de un 2-4%, aunque se espera que la prevalencia de la FA siga aumentando hasta 2-3 veces en los próximos años, debido al aumento de la esperanza de vida de la población global(51) (52) (53) ,

En los últimos diez años, se ha observado un aumento en la incidencia global de la FA hasta unos 2.000 casos por 100.000 habitantes, independientemente del sexo, aunque en algunos estudios se observaron diferencias en la prevalencia entre ambos sexos (54).

Se han realizado múltiples estudios a nivel mundial y no se observan diferencias significativas entre estudios europeos y norteamericanos. En estos estudios también se ha observado que la prevalencia aumenta con la edad, siendo del 1% aproximadamente a los 50 años y aumentando hasta un 15% en las personas mayores de 85 años y se estima una prevalencia a nivel mundial de entre 0,4% y 2,5% en personas mayores de 60 años (30). En las **Figuras 7 y 8** se muestra la epidemiología global de la FA según la Guía ESC 2020 y según la *American Heart Association* (AHA):



Figura 7: Epidemiología global de la FA, tomada de la Guía ESC 2020 (51)

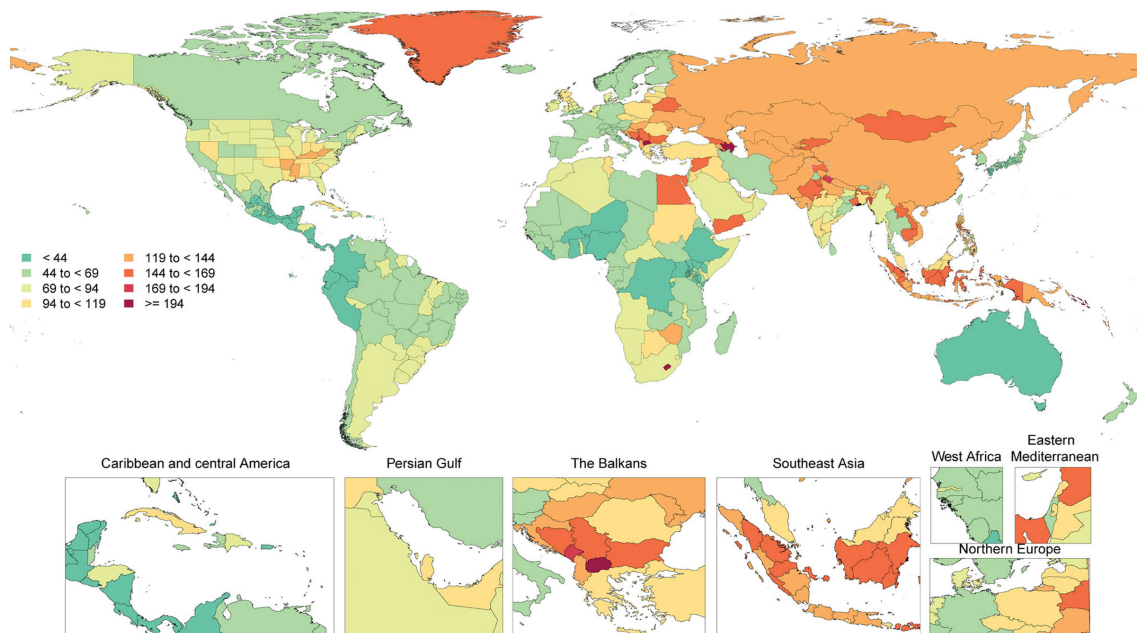


Figura 8: Tasas de prevalencia global estandarizadas por edad de FA y flutter auricular por 100.000 habitantes, ambos sexos, 2020, modificada en 2023. American Heart Association (AHA). Fuente: Instituto de Evaluación de Métricas de la Salud (55)

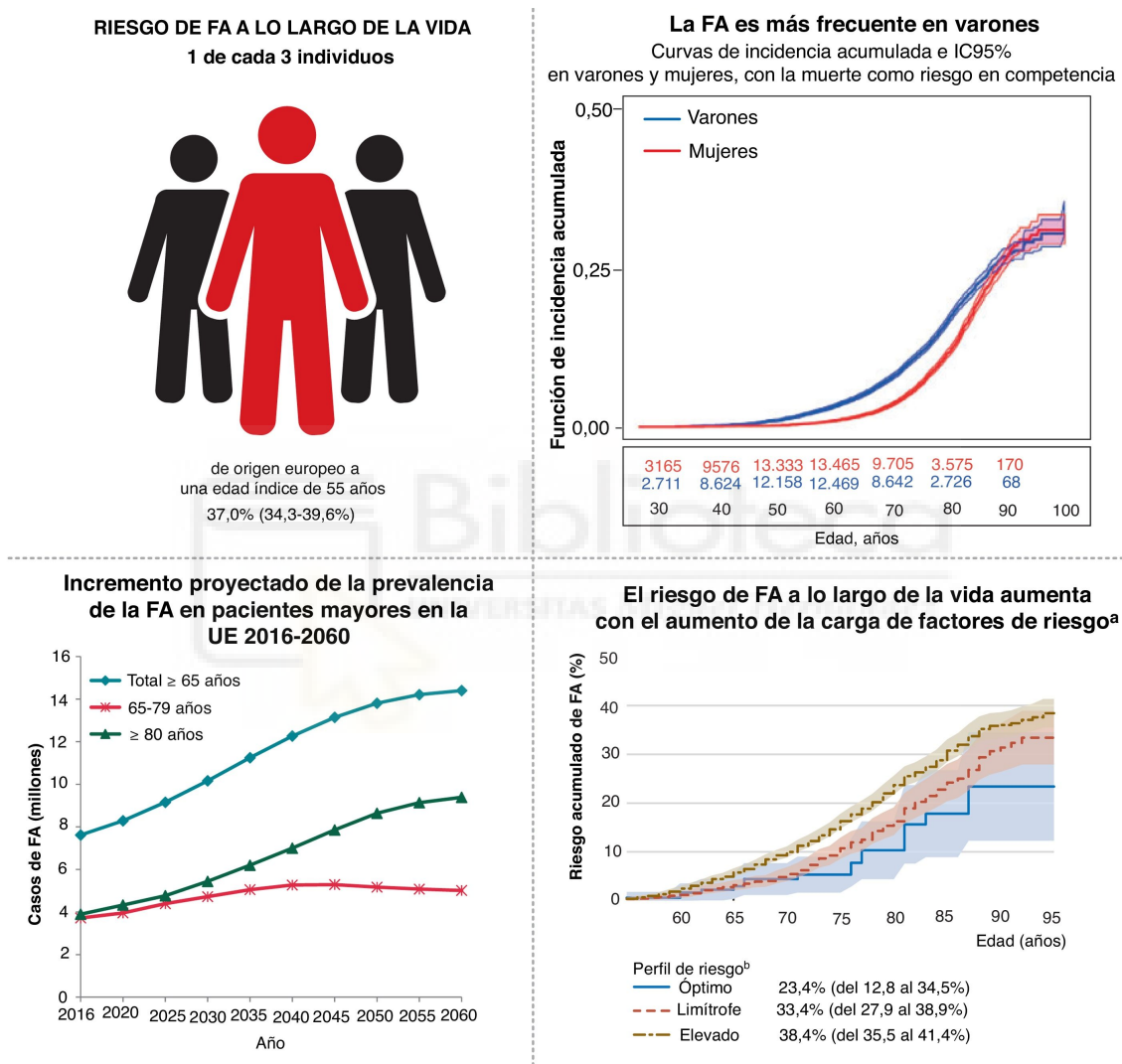
Por otra parte, la FA supone una gran carga tanto para los/as pacientes, como para los/as profesionales de la salud y los sistemas sanitarios de forma global (56). Esta arritmia supone un tercio de las hospitalizaciones relacionadas con la alteración del ritmo cardíaco. El coste financiero de la FA viene determinado sobre todo por la hospitalización (45-50% del total) y la medicación requerida (20-25%) (56) (57).

- **EUROPA**→ En Europa destaca el estudio Rotterdam, en el que, tras analizar la prevalencia de la FA durante alrededor de 7 años en una población mayor de 55 años, se obtuvo una prevalencia del 5,5% en la población total, del 0,7% en individuos de entre 55-59 años, y del 17,8% en individuos de 85 años o más (58).

El estudio FAMA de Portugal estimó una prevalencia de FA del 2,5% en población mayor de 40 años elegida aleatoriamente (59).

El riesgo de FA a lo largo de la vida se sitúa alrededor de un 37%, que supone 1 de cada 3 individuos, y a una edad índice de unos 55 años. También se ha observado que la incidencia es mayor en varones y se estima un aumento de la prevalencia de la FA en pacientes mayores en la Unión Europea entre 2016 y 2060. Por otra parte, se ha

observado que el riesgo de FA a lo largo de la vida y la progresión de esta aumenta, ya no solo con la edad, sino también con el aumento de la carga de los factores de riesgo cardiovascular, como son el tabaquismo, el consumo de alcohol, el índice de masa corporal, la diabetes mellitus (tipos 1 o 2), y los antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca, la enfermedad renal crónica, la obesidad y el SAHS. Todos estos datos se resumen en la **Figura 9**, tomada de la Guía ESC 2020 (51).

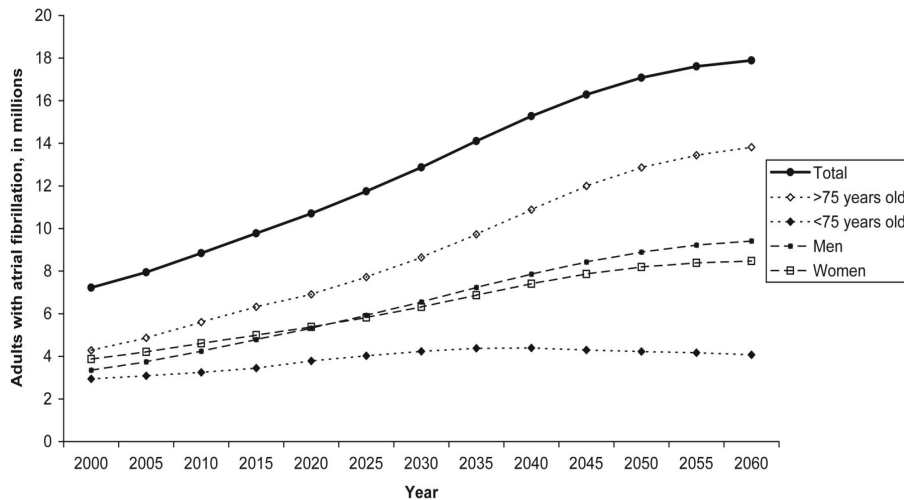


*IC95%: intervalo de confianza del 95%; FA: fibrilación auricular; PA: presión arterial; UE: Unión Europea. b) Perfil de riesgo: óptimo (todos los factores de riesgo son negativos o están dentro de la normalidad; límite: sin factores de riesgo elevados, pero con más de 1 factor de riesgo en el límite); elevado (más de 1 factor de riesgo importante) (51).

Figura 9: Riesgo a lo largo de la vida e incremento proyectado de la incidencia y la prevalencia de fibrilación auricular, tomada de la Guía ESC 2020 (51)

En un estudio publicado en 2013 por *“European Heart Journal”* los resultados fueron similares, ya que se estimó que en 2010 había unos 8,8 millones de adultos/as con FA en la Unión Europea, y se estimó que entre 2010 y 2060, el número de adultos/as de 55

años en la Unión Europea se duplicará, y teniendo en cuenta que la FA se asocia con una alta morbimortalidad, esta elevada cantidad de pacientes puede acarrear importantes implicaciones para la salud pública (49). Estos resultados se exponen en la **Figura 10** a continuación:



Eur Heart J, Volume 34, Issue 35, 14 September 2013, Pages 2746–2751

Figura 10: Nº previsto de adultos/as con fibrilación auricular en la Unión Europea entre los años 2000 y 2060 (European Society of Cardiology) (49)

- **ESPAÑA** → A lo largo de los últimos años, se han realizado diversos estudios de prevalencia de la FA en España, con resultados ligeramente variables (prevalencias entre 1,5% y el 5,5%). Esta variabilidad podría deberse a las diferencias entre las edades de los/as pacientes estudiados/as, a que solo algunos de estos estudios son poblacionales, o también a los datos que han tenido en cuenta para la realización del estudio (46).

El estudio **CARDIOTENS** (60) de 1999 mostró una prevalencia de FA de 4,8%, similar a la de otros países occidentales. Ya se observó que la prevalencia de la FA aumentaba cada 10 años de vida, aunque el aumento era mayor en pacientes de 80 años o más, situándose en hasta un 11%.

El estudio **REGICOR** (61) de 2001 identificó una prevalencia de FA de 0,7%, teniendo en cuenta que en este estudio se excluyó a personas mayores de 74 años, siendo esta franja de edad, en la que suele aumentar claramente la prevalencia de FA.

El estudio **PREV-ICTUS** (62) de 2007 mostró una prevalencia de FA del 8,5% y una prevalencia mayor en hombres que en mujeres. Se incluyó a la población mayor de 60

años. En este estudio se relacionó la FA con la edad, HTA, enfermedad cardiovascular y la hipertrofia ventricular izquierda.

En el estudio **ESFINGE** (63) de 2012 mostró que, entre los/as pacientes hospitalizados/as y mayores de 70 años, un 31% presentaban FA, o bien recurrente o permanente. De entre las causas de hospitalización, la más frecuente fue la insuficiencia cardíaca. Además, un 40% de estos pacientes presentaban alguna patología asociada.

En el estudio **VAL-FAAP** (64) de 2012 se analizó la prevalencia de FA en Atención Primaria, mostrando un resultado del 6,1% de prevalencia de FA en estos pacientes. También concluyeron que los pacientes con FA presentaban más comorbilidades. Además, se observó que la prevalencia aumentaba con la edad, en los varones y en los/as pacientes con HTA.

El estudio **OFRECE** (65) de 2014 analizó la prevalencia de la FA en mayores de 40 años. Estimó que la fibrilación auricular en España supone más de 1 millón de pacientes, estando más de 90.000 de ellos/as todavía sin diagnóstico en la actualidad. Además, muestra que la prevalencia de fibrilación auricular en la población general española mayor de 40 años es del 4,4%, siendo este porcentaje elevado. En este estudio también se observó que la prevalencia en mujeres y varones era similar entre los 40-49 años (0,5% en varones y 0,2% en mujeres), y que esta se incrementaba de forma escalonada a partir de los 60 años, multiplicándose por 10 en varones y por 20 en mujeres a partir de esta edad, y llegando a una prevalencia del 17,7% en pacientes mayores de 80 años (65).

A continuación, la **Figura 11** muestra las prevalencias aproximadas de FA en España según los diferentes estudios publicados (66):

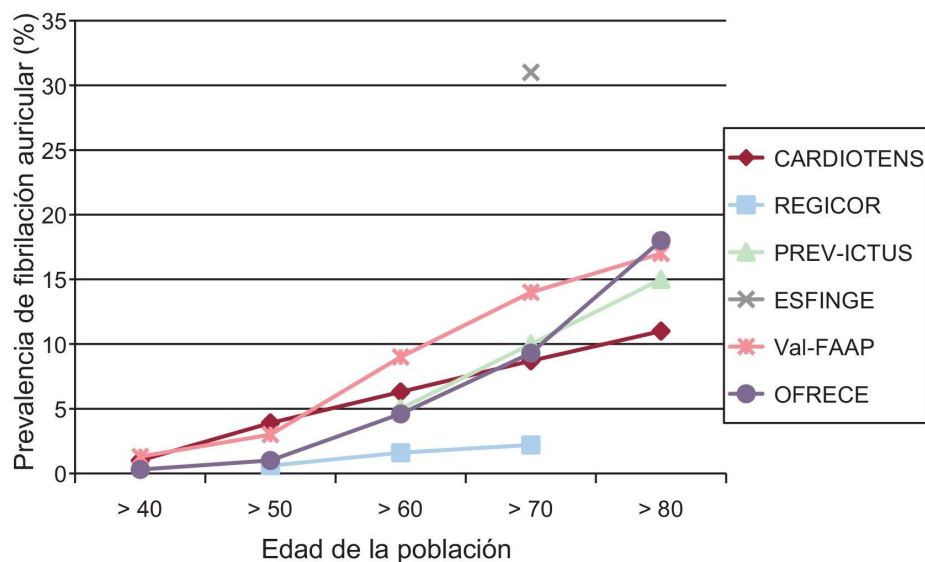


Figura 11: Prevalencias aproximadas de Fibrilación Auricular en España, recogidas en poblaciones distintas por los diferentes estudios publicados, tomada de Pérez-Villacastín et al. (66)

En cuanto a la incidencia de FA, todavía no disponemos de estudios que la hayan analizado, pero se han realizado estimaciones poblacionales que calculan que, al igual que la prevalencia, la incidencia continuará aumentando notablemente en los próximos años (67).

2.6 Complicaciones asociadas a la fibrilación auricular

A continuación, en la **Tabla 6** se resumen los principales riesgos cuantificados del paciente con FA (68) (69) (70):

Tabla 6: Cuantificación del riesgo de las principales complicaciones en los pacientes con FA:

Riesgos asociados a la presencia de FA	Cuantificación del riesgo respecto a la presencia de ritmo sinusal
Ictus isquémico	5 veces mayor riesgo
Fallo cardíaco	3,4 veces mayor riesgo
Muerte	1,5-3,5 veces mayor riesgo
Demencia	2 veces mayor riesgo
Hospitalización	3 veces mayor riesgo

*FA: Fibrilación auricular.

A continuación, en la **Tabla 7** se especifican las principales consecuencias y complicaciones que pueden presentar los/as pacientes con FA a medio o largo plazo:

Tabla 7: Consecuencias y complicaciones de los pacientes con FA a medio-largo plazo:

Posibles consecuencias para el paciente con FA	Repercusión
Riesgo de muerte	Aumentado de 1,5-3,5 veces, relacionado con la ICC, las comorbilidades o el ACV (70)
Ictus	20-30% de los ictus isquémicos y 10% de los criptogénicos relacionados con su origen cardioembólico o ateromatoso comórbido se relacionan con la FA. Las comorbilidades del paciente con FA determinan el riesgo de ictus. Los ictus de origen cardioembólico por FA son graves generalmente, recurrentes, a menudo mortales o altamente discapacitantes (71) (72) (73) (74)
Insuficiencia cardíaca/disfunción del ventrículo izquierdo	Ocurre en el 20-30% de los pacientes con FA, relacionado con frecuencia auricular excesiva, con contracciones ventriculares irregulares o con alguna causa primaria subyacente de la FA. La FA y la IC comparten factores de riesgo, y cuando coexisten pueden precipitarse o exacerbarse la una a la otra y aumentar significativamente la mortalidad respecto a su presencia por separado (75) (76)
Deterioro cognitivo/demencia vascular	Cociente de riesgo independientemente de la historia de ictus es de 1,4/1,6 Causados por las lesiones producidas en la sustancia blanca cerebral, la hipoperfusión y las microembolias (51)
Depresión y pensamientos suicidas	En un 16-20% de los pacientes. Se relacionan con síntomas graves de la enfermedad que reducen la calidad de vida del paciente y con los efectos secundarios del tratamiento (77)
Peor calidad de vida	>60% de los pacientes, relacionada con la carga de enfermedad, comorbilidades, función psicológica y medicación, tipo de personalidad tipo D. Presentan menos tolerancia al ejercicio El 17% de los pacientes sufre síntomas discapacitantes (40). Peor calidad de vida en mujeres, jóvenes y en pacientes con comorbilidades (78) (79) (80) Más síntomas ansioso-depresivos (81) (77)
Hospitalizaciones	Tasa anual del 10-40%. Riesgo de Hospitalización 3 veces mayor (30) Asociadas al tratamiento de la FA o a complicaciones derivadas del mismo, a sus síntomas, a la ICC y al IAM Un 30% de los pacientes con FA ingresan en el hospital al menos una vez al año, y un 10% lo hacen al menos dos veces al año (82) (83) (84)

*FA: Fibrilación auricular; ICC: insuficiencia cardíaca crónica; ACV: accidente isquémico transitorio; IC: insuficiencia cardíaca; IAM: infarto agudo de miocardio

2.7 Patologías y factores de riesgo asociados a la fibrilación auricular

Existen múltiples factores de riesgo que aumentan el riesgo de aparición de FA, y a menudo, estos factores de riesgo resultan confluyentes. Los factores de riesgo asociados a la fibrilación auricular se clasifican en modificables y no modificables y se resumen en la **Figura 12**. Los no modificables (en azul en la Figura 12), son la edad (envejecimiento), la etnia no caucásica, el sexo masculino y los factores genéticos. Entre los factores modificables (en blanco en la Figura 12) destacan: DM, HTA, la cardiopatía isquémica y valvular, valvulopatía mitral, ICC sintomática,

defectos del septo interauricular, miocardiopatías, alteraciones tiroideas, obesidad, EPOC, SAHS y ERC avanzada (30). Cuando confluyen, por ejemplo, un estilo de vida poco saludable y los factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares, estos pueden producir un remodelado auricular que se traduce en una cardiopatía, que a su vez favorece la aparición de esta arritmia cardíaca(85).

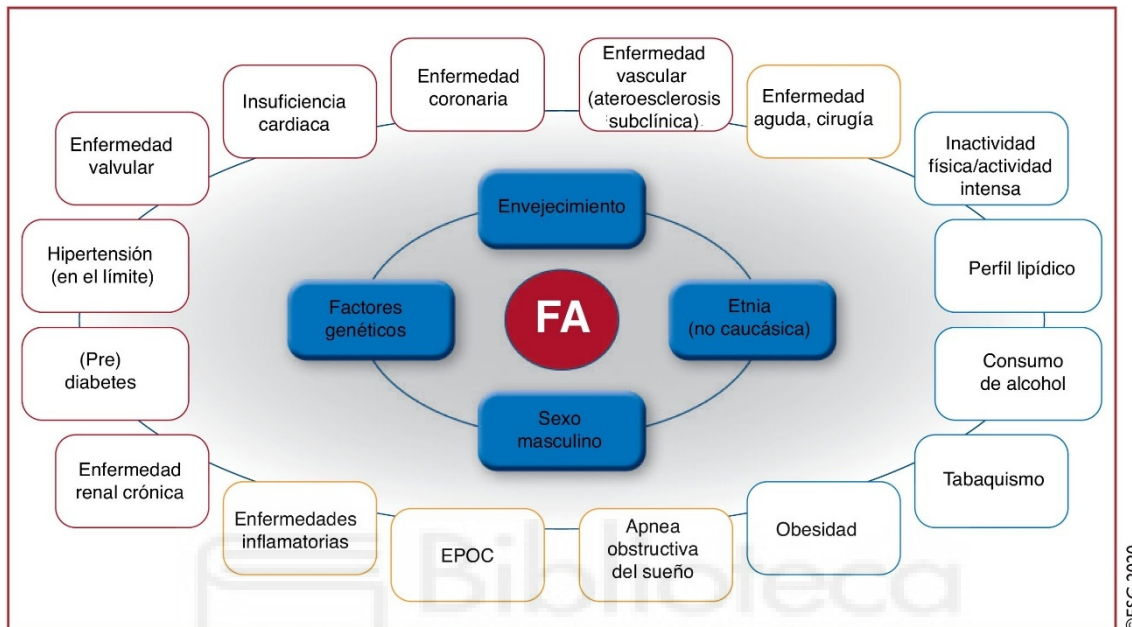


Figura 12: Resumen de los factores de riesgo para la aparición de FA, tomada de la Guía ESC 2020 (51)

En los modelos multivariantes del estudio PREV-ICTUS (62) realizado en España, los factores que obtuvieron una asociación más fuerte con la FA fueron: la enfermedad cardiovascular establecida, la hipertensión, la edad y la hipertrófica ventricular izquierda.

A continuación, se exponen brevemente las patologías y factores de riesgo que favorecen la aparición de FA:

- **Edad y sexo:**

La edad es el factor independiente más influyente en el desarrollo de la FA. Al envejecer se producen algunos cambios a nivel eléctrico que determinan alteraciones en los tejidos y células del corazón que favorecen la aparición de esta arritmia, como, por ejemplo: fibrosis auricular, apoptosis, hipertrofia, desorganización de las uniones gap y acortamiento del potencial de acción (68).

En el estudio PREV-ICTUS (62), en el que se analizó la prevalencia de la FA en individuos con 80 años o más, así como los factores de riesgo asociados, y los resultados mostraron que la

prevalencia de la FA aumentaba con la edad y se situaba en torno al 8,5. Esta fue mayor en varones con un 9,3%, frente al 7,9% en las mujeres. También se observó que la prevalencia aumentó desde un 4,2% en el rango de edad de entre 60 y 64 años, hasta un 16,5% en las personas de 85 años o más (62).

- **Factores genéticos:**

Desde 1943 existen diferentes estudios en la literatura que han ido arrojando luz sobre la alta predisposición genética que existe para esta entidad con metodologías cada vez más precisas (86). Aun así, sigue siendo difícil predecir qué personas la presentarán, ya que el patrón hereditario resulta complejo.

Según un análisis realizado en el estudio Framingham (87), aquellos pacientes con algún familiar de primer grado con FA parecen tener una mayor probabilidad de presentarla. Por otra parte, también se asocian con la FA: el síndrome de QT largo, de QT corto, el síndrome de Brugada, la miocardiopatía hipertrófica, así como también las mutaciones de algunos genes (68) (88).

- **Hipertensión arterial y disfunción diastólica**

La HTA provoca hipertrofia en el ventrículo izquierdo (HVI), y a su vez esta provoca una disfunción diastólica en la que se altera el llenado del ventrículo izquierdo, se dilata la aurícula izquierda y se produce un retraso en la velocidad de conducción auricular (89). La HVI favorece la aparición de la FA, y la dilatación auricular izquierda favorece que esta arritmia se mantenga en el tiempo (68).

La HTA es el factor de riesgo modificable que más se asocia a la FA (62). Los/as pacientes hipertensos/as pueden llegar a tener un riesgo 1,7 veces mayor de padecer FA que los/as pacientes con buen control de su presión arterial (51).

Un novedoso estudio realizado en 2022 demuestra que la asociación entre el aumento de los niveles de presión arterial y el riesgo de FA es probablemente causal y esta asociación se aplica a diferentes índices de presión arterial (90).

Los factores de riesgo y enfermedad cardiovascular están íntimamente relacionados entre ellos, así como también con la FA, habiéndose observado que la HTA puede aumentar el riesgo de ictus, de ICC e incluso el riesgo hemorrágico. Por esta razón, los/as pacientes con FA que además sean hipertensos deberán llevar un control todavía más estricto de su presión arterial, de cara evitar estas complicaciones derivadas de la FA y las otras patologías relacionadas (51), (91).

La medición de la presión arterial en los/as pacientes con FA puede ser problemática debido a las notables variaciones en el tiempo de llenado ventricular, contractilidad del ventrículo y el volumen sistólico. Por esta razón se recomienda en estas personas, o bien realizar múltiples mediciones de la presión arterial mediante auscultación, o bien utilizar el método de medición automatizado de mediciones oscilatorias (92).

Se considera como presión arterial objetivo una presión arterial sistólica (PAS) de entre 120-129mmHg y una presión arterial diastólica (PAD)<80mmHg, ya que se ha demostrado que estas cifras reducen los eventos adversos (93).

- **Enfermedades cardíacas**

Los/as pacientes con antecedente de IAM presentan un riesgo de presentar FA que se eleva hasta un 60-77% (94), y la incidencia de la FA en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) se sitúa en torno al 2-23% (95). Por otra parte, la única presencia de FA también se relaciona con un riesgo aumentado de sufrir cardiopatía isquémica (96), (97).

La insuficiencia cardíaca crónica puede elevar el riesgo de tromboembolismo en los/as pacientes que sufren esta arritmia cardíaca. Ambas entidades pueden relacionarse entre sí, ya que la presencia de FA podría causar una IC y viceversa. Del mismo modo, tanto la FA como la IC podrían agravar el pronóstico la una de la otra (51).

Las enfermedades valvulares pueden provocar FA a través de la distensión de la aurícula izquierda, que es a su vez una manifestación precoz de la estenosis e insuficiencia mitral, y una manifestación tardía de la valvulopatía aórtica. También se relacionan con la FA la comunicación interauricular y las miocardiopatías, que están presentes en un 10% de los/as pacientes con FA (68).

- **Obesidad**

Numerosos estudios muestran que la obesidad aumenta el riesgo de padecer FA, y este riesgo aumenta cuando mayor sea el índice de masa corporal (IMC). Tras un metaanálisis realizado a partir de estudios realizados a población estadounidense y europea, se concluyó que los individuos obesos (IMC>30) presentan un riesgo de presentar FA un 49% mayor que los individuos no obesos (98). En los varones obesos el riesgo de FA se incrementa en 1,4 veces y en las mujeres obesas en 1,6 veces (99) (100).

La obesidad también aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica, de ictus isquémico e incluso de muerte en pacientes con FA (101), (102).

Para evaluar la obesidad en adultos, suele utilizarse el indicador antropométrico “Índice de Masa Corporal” (IMC), diseñado por Quetelet en el siglo XIX, y que sigue siendo el indicador más utilizado para este fin (103). El IMC mide el estado nutricional, calculando el peso en kg dividido por la estatura en metros al cuadrado. A continuación, en la **Tabla 8** se muestra la evaluación de la presencia de obesidad:

Tabla 8: Evaluación de la Obesidad mediante el Índice de Masa Corporal (103):

Grado	Clasificación	IMC	Riesgo de comorbilidad
	Normo peso	18,5-24,9	Normal
I	Sobrepeso o pre obeso	25-29,9	Incrementado
II	Obesidad leve	30-34,9	Moderado
III	Obesidad moderada	35-39,9	Alto
IV	Obesidad severa	Más de 40	Muy alto

*IMC: Índice de Masa Corporal

- **Tabaquismo**

El consumo continuado de tabaco se asocia con una mayor incidencia de FA, y se ha observado que las personas fumadoras presentan un riesgo dos veces mayor de sufrir FA (104).

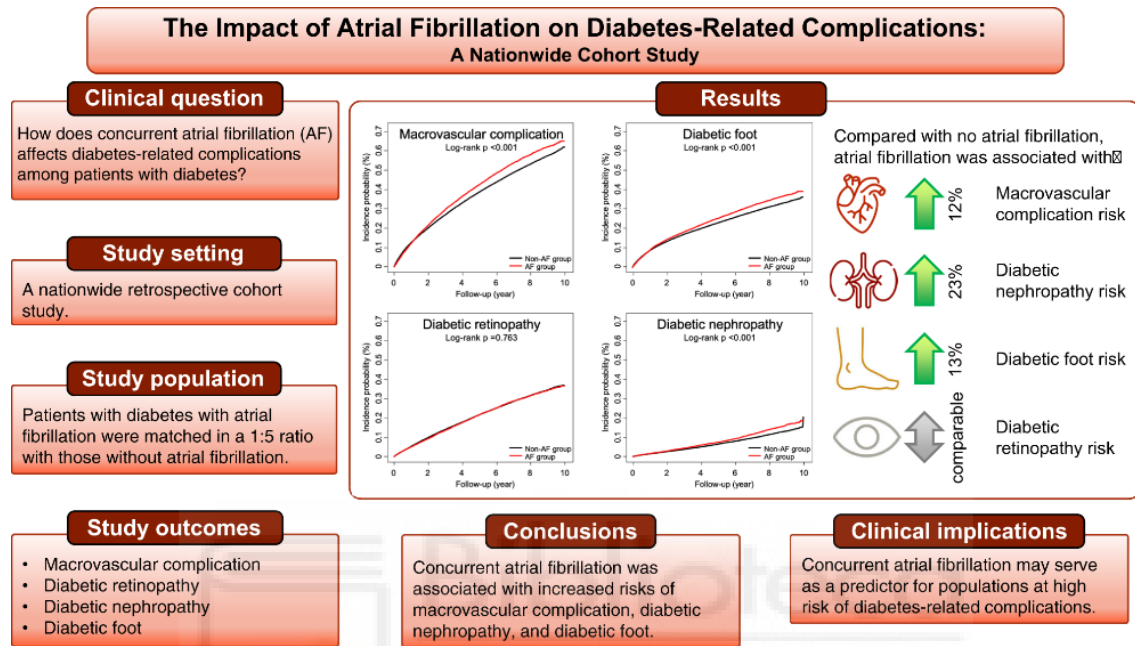
- **Consumo de alcohol**

Cuando existe un consumo abusivo de alcohol se eleva el riesgo de FA (105), (106), y se eleva también el riesgo de hemorragias en las personas en tratamiento anticoagulante (107), así como el riesgo de tromboembolismo y de muerte (108). Este riesgo hemorrágico elevado también se relaciona con una mala adherencia terapéutica, con hepatopatías de origen alcohólico, con la presencia de varices esofágicas y con la predisposición a presentar traumatismos graves en pacientes consumidores de alcohol en exceso (51).

- **Diabetes mellitus**

Los pacientes diabéticos presentan más riesgo de padecer ictus, y presentan una prevalencia hasta dos veces mayor en la presentación de FA (109). La incidencia de la FA también se ve aumentada según se agravan las complicaciones derivadas de la DM a nivel microvascular, como por ejemplo la nefropatía o la retinopatía diabéticas (110).

Además, en el estudio realizado en 2023 por Kwon et al. (111) se ha observado la asociación a la inversa entre la FA y la DM, es decir, que la presencia de FA en el paciente diabético supone un aumento del riesgo de complicaciones tanto a nivel macrovascular (12%), de nefropatía (23%), y de pie diabético (13%). Este impacto de la FA en las complicaciones derivadas de la diabetes se muestra en la **Figura 13**, tomada de Kwon et al. (111):



Diabetes Care. 2023;46(12):2240-2248. doi:10.2337/dc23-0931

Figura 13: Impacto de la FA en las complicaciones derivadas de la diabetes, Kwon et al. (111)

- **Apnea del sueño**

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAHS) presenta una alta prevalencia en personas hipertensas, con ICC o con FA, y se asocia a una elevación del riesgo de padecer eventos cardiovasculares o incluso muerte (112). La relación entre el SAHS y la FA se debe a mecanismos que favorecen la aparición de esta arritmia, como son la hipoxemia e hipercapnia que se produce durante la noche, la variación de la presión intratorácica y el estrés oxidativo, entre otros (113).

- **Otros factores de riesgo**

Existen otros factores de riesgo de aparición e FA, como son, la ERC, la tirotoxicosis o hipotiroidismo, la descompensación de la EPOC, el post-operatorio de las cirugías cardíacas, el uso de inotropos y vasopresores; algunos sustratos electrofisiológicos como el flutter auricular, la enfermedad del nodo sinusal, los trastornos de la conducción intraauricular o la preexcitación ventricular (68).

2.8 Evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en los pacientes con fibrilación auricular

Para poder reducir la morbimortalidad de la ETEV en las personas con FA es indispensable conocer tanto los factores de riesgo trombótico como el riesgo hemorrágico derivado del tratamiento anticoagulante utilizado tanto en la prevención como el tratamiento del proceso trombótico. El riesgo trombótico y el hemorrágico varían en función del paciente, existiendo una gran heterogeneidad, por lo que se han ido desarrollando diferentes escalas para evaluarlos en pacientes con fibrilación auricular (114).

De entre todas ellas, la escala recomendada actualmente por las guías de práctica clínica para evaluar el riesgo tromboembólico en pacientes con FA es la CHA₂DS₂-VASc (115).

Por otra parte, la escala más recomendada para evaluación del riesgo hemorrágico de pacientes con FA es la escala HAS-BLED (107).

Ambas escalas se exponen en las **Tablas 9 y 10**, respectivamente:

Tabla 9: ESCALA CHA₂DS₂-VASc de evaluación de riesgo trombótico (115):

ESCALA CHA ₂ DS ₂ -VASc	Factores de Riesgo	Puntos
C	Insuficiencia cardíaca congestiva	1
H	Hipertensión	1
A	Edad ≥ 75 años	2
D	Diabetes mellitus	1
S	Ictus/AIT/TEP	2
V	Enfermedad vascular (infarto previo, enfermedad arterial periférica o placa aórtica)	1
A	Edad 65-70 (variables de edad son excluyentes)	1
Sc	Sexo femenino	1
Riesgo bajo= 0; Riesgo intermedio: 1 – 2; Riesgo alto: ≥ 3		Puntuación máxima: 9 puntos

*AIT: accidente isquémico transitorio; TEP: tromboembolismo pulmonar

Tabla 10: Escala HAS-BLED de factores clínicos de riesgo hemorrágico (107):

ESCALA HAS-BLED	Factores de riesgo	Puntos
H	HTA no controlada (PAS>160mmHg)	1
A	Función renal o hepática anormal (diálisis, trasplante, creatinina sérica>200mmol/L, cirrosis, bilirrubina>2 veces el LSN, AST/ALT/ALP> 3 veces el LSN)	1 punto cada uno
S	Ictus isquémico o hemorrágico previo	1
B	Antecedente o predisposición a sangrado (hemorragia mayor previa, anemia o trombocitopenia grave)	1
L	INR lábil (TRT<60% en pacientes que toman AVK)	1
E	Pacientes > 65 años o fragilidad extrema	1
D	Consumo de drogas o ingesta excesiva de alcohol (uso concomitante de antiagregantes plaquetarios y AINE; consumo semanal de alcohol excesivo)	1 punto cada uno
≥ 3 puntos = riesgo hemorrágico elevado		Puntuación máxima: 9 puntos

*HTA: hipertensión arterial; PAS: presión arterial sistólica; LSN: límite superior de la normalidad; AST: aspartato amino transferasa; ALT: alanino amino transferasa, ALP: fosfatasa alcalina; INR: *International Normalized Ratio*; TRT: tiempo en rango terapéutico; AVK: antiVitamina K, AINE: antiinflamatorios no esteroideos

Estas escalas tienen como objetivo la optimización del tratamiento antitrombótico mediante la evaluación del beneficio clínico neto del tratamiento anticoagulante a la vez que se tienen en cuenta los potenciales daños relacionados con el riesgo hemorrágico de la terapia anticoagulante (114).

A todo lo anterior hay que añadir que estas escalas de riesgo trombótico y hemorrágico presentan un poder predictivo de eventos moderado. Por ello, es necesario apoyarse además en otras estrategias complementarias, como en los biomarcadores como el Dímero D, el factor de von Willebrand o el GDF-15, marcadores que ayudan a individualizar y por tanto mejorar la precisión de la estratificación del riesgo trombótico y hemorrágico (114), y finalmente individualizar el tratamiento a cada paciente según sus condiciones.

2.8.1 Control y reducción del riesgo hemorrágico

Para poder evaluar la eficacia y seguridad de los AVK se estableció el indicador “Tiempo en rango terapéutico” o TRT, que se define como la expresión del tiempo durante el cual el sujeto anticoagulado se mantiene con menor riesgo de sufrir complicaciones (116).

Para minimizar el riesgo hemorrágico de las personas con FA en tratamiento anticoagulante oral debe asegurarse un TRT>70% en pacientes tratados con AVK, y asegurar una dosis adecuada en

aquellos sujetos tratados con ACOD. También hay que tener en cuenta la evaluación de los factores de riesgo hemorrágico modificables de forma rutinaria e intensificar el seguimiento cuando exista un riesgo hemorrágico elevado (117), ya que de esta forma pueden objetivarse los cambios en el perfil de riesgo hemorrágico y por tanto predecirse las complicaciones hemorrágicas graves (118). También es importante en estos individuos evitar el uso concomitante de antiagregantes plaquetarios y de antiinflamatorios no esteroideos ya que algunos estudios como el ARISTOTLE han mostrado con un aumento en la aparición de hemorragias mayores y menores asociadas (119) (120).



3. PREVENCIÓN Y MANEJO: ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA Y FIBRILACIÓN AURICULAR

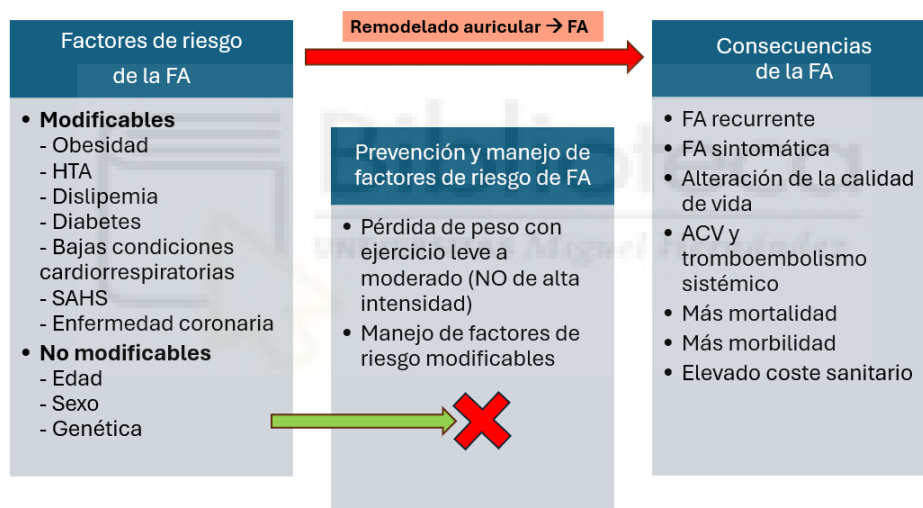


3. PREVENCIÓN Y MANEJO: ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA Y FIBRILACIÓN AURICULAR

3.1 Tratamiento no farmacológico

Es importante identificar cuanto antes los factores de riesgo cardiovascular, y las comorbilidades asociadas a la FA, ya que el tratamiento de esta arritmia va dirigido a la prevención del accidente cerebrovascular, el tromboembolismo pulmonar o el fallo cardíaco. El mejor modo de prevenir la FA es previniendo en primer lugar, todas las patologías asociadas a ella. En segundo lugar se deberán controlar sus factores de riesgo a través de un estilo de vida saludable y deberán tratarse las comorbilidades cuando sea necesario (85).

A continuación, en la **Figura 14** se expone una adaptación de la figura de Miller JD et al (121) sobre la modificación de los factores de riesgo en la fibrilación auricular:



FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; SAHS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; ACV: accidente cerebrovascular
J. Am Coll Cardiol. 2015;66(25):2899-906

Figura 14: Modificación de factores de riesgo en fibrilación auricular. Adaptada de Miller JD et al. (121)

Por esta razón, se han realizado estudios, como el de Pathak et al. (122), en el que se demuestra que un programa intensivo para reducir los factores de riesgo a partir del control del peso, la deshabituación tabáquica, la reducción del consumo de alcohol, el control tanto de los niveles de lípidos en sangre, el control del SAHS, de la HTA y de la DM redujo la carga de FA después de realizarse el tratamiento basado en el aislamiento de la vena pulmonar.

A continuación, se explican algunas medidas que han demostrado su eficacia en la modificación de los principales factores de riesgo de la FA.

3.1.1 Obesidad

Tanto el tratamiento de la obesidad mediante la pérdida de peso según las necesidades de cada paciente, como el buen control del resto de factores de riesgo cardiovascular ha demostrado reducir las recurrencias y también los síntomas de FA. Además, el hecho de reducir el peso a niveles saludables ha demostrado efectos beneficiosos en la reducción de las cifras de presión arterial, reducción de niveles de lípidos en sangre e incluso una reducción del riesgo de sufrir DM tipo 2 (102).

3.1.2 Consumo de alcohol

Un estudio muestra que la abstinencia del consumo de alcohol disminuyó la recurrencia de FA en pacientes ya diagnosticados de esta arritmia que consumían alcohol de forma habitual (105), y un metaanálisis de 14 estudios indica que el hecho de no consumir alcohol es más favorable a la hora de reducir el riesgo de FA en aquellas personas no consumidoras (106).

3.1.3 Tabaquismo

En algunos estudios se observó una tendencia a la baja de la incidencia de FA en los pacientes fumadores que abandonaban el hábito tabáquico totalmente respecto a la de los que continuaron fumando (104).

3.1.4 Actividad física

Se ha demostrado en múltiples estudios que la actividad física moderada incorporada a la vida diaria es beneficiosa para la salud cardiovascular ya que podría prevenir la FA o evitar recurrencias (123). Por otro lado, también se ha descrito un aumento de la incidencia de FA en deportistas de élite o en personas que practican actividad física intensa, de resistencia o de larga duración como una maratón o ciclismo de élite (124).

3.1.5 Hipertensión arterial

Se ha demostrado que las intervenciones no farmacológicas son de utilidad en el tratamiento integral de la HTA, también en los pacientes que toman tratamiento antihipertensivo. El control de la HTA debe llevarse a cabo tanto mediante medidas no farmacológicas dirigidas a mejorar el estilo de vida (dieta cardiosaludable hiposódica, práctica de ejercicio físico moderado regular, pérdida de peso en personas con obesidad, no consumo de tóxicos como alcohol o tabaco), así como también con medidas farmacológicas en pacientes que lo precisen (125).

En el estudio realizado por Georgiopoulos et al. (90) se concluye que, en la población general, independientemente de otros factores de riesgo, un óptimo control de la presión arterial podría ser uno de los objetivos terapéuticos importantes para una prevención eficaz de la FA.

3.1.6 Diabetes mellitus

En cuanto a la relación entre el buen o mal control de la DM y la FA, aunque no hay todavía evidencia suficiente para recomendar un manejo concreto de la DM para la prevención del desarrollo de esta arritmia cardíaca, parece razonable pensar en que el buen control de la DM mellitus desde las etapas más tempranas podría evitar o retrasar el desarrollo de complicaciones que a su vez puedan causar la aparición de patologías como la FA (85). Y hay que tener en cuenta que, como ya se ha explicado, los factores de riesgo de FA son, a menudo, confluyentes, y las medidas para mejorar el estilo de vida (dieta saludable, ejercicio físico moderado regular o evitación de tóxicos) han demostrado ser efectivas para prevenir y tratar los FRCV como la diabetes.

A continuación, la **Tabla 11** (126) muestra los estudios más relevantes sobre la prevención de la DM tipo 2 y del síndrome metabólico a través de cambios en el estilo de vida:

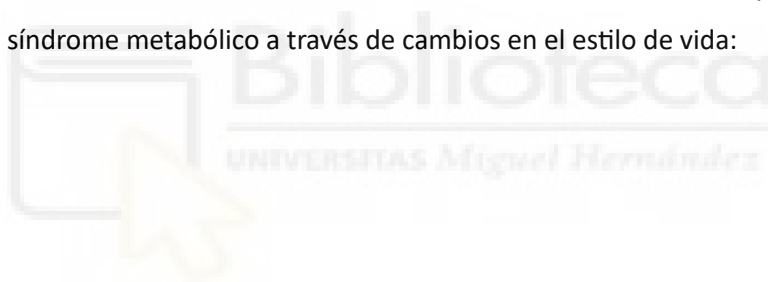


Tabla 11: Datos de los principales estudios sobre la prevención de la DM2 y del Síndrome metabólico a través de cambios en el estilo de vida. Adaptada de Hernández Ruiz de Guilaz et al. (126):

Estudio	Año publicación	N	Tiempo de observación	Grupos de intervención	Reducción del riesgo
DPP	2002	3234	2.8 años	- Dieta/actividad física /modificación de conducta - Metformina + dieta y act. física - Placebo + dieta y act. física	-58% (DM2) - 31% respecto al grupo placebo
DPPOS	2009		6.8 años	Dieta/actividad física	34% (DM2)
Da Qing	1997	577	6 años	- Control - Plan de alimentación - Actividad física - Alimentación + act. física	- 33% alimentación - 47% actividad física - 38% combinado (DM2)
	2008			Análisis tardío	20% (DM2)
DPS	2001	522	3.2 años	- Control - Intervención intensiva estilo de vida	- 58% (DM2) respecto al grupo de control
	2006			Análisis tardío	36%
Malmo	1991	370	6años	- Sin intervención - Dieta/actividad física	- 69.7% (DM2)
IDPP-1	2006	531	2.5 años	- Control - Modificación estilo de vida - Metformina - Modificación estilo de vida + Metformina	- 28% (DM2)
GGT	2006	311	8 meses	- Dieta + actividad física	- 40% circunferencia cintura - 23% peso - En general, reducción de factores de riesgo SM
Impacto cambios estilo de vida en personas con intolerancia a la glucosa	2006	78	2 años	- Control sin intervención - Dieta + actividad física	- Grupo intervención: Reducción factores de riesgo EC y DM2 Reducción de riesgo no calculada
CARMEN	2000	400	6 meses	- Control sin intervención - Dieta control - Dieta baja en grasa y alta HC simples - Dieta baja en grasa y alta HC complejos	- Control: aumento de peso - Grupos intervención: Reducción peso y grasa corporal Reducción de riesgo no calculada
PREDIMED	2014	3541	4.1 años	- Dieta mediterránea + aceite de oliva - Dieta mediterránea + frutos secos - Dieta baja en grasa	- 40% aceite de oliva - 18% frutos secos - (DM2)
DIOGENES	2013	938	1.2 años	- Dieta control - Dieta alta proteína-alto IG - Dieta alta proteína-bajo IG - Dieta baja proteína-bajo IG - Dieta baja proteína-alto IG	- 48% (SM) dieta alta proteína-bajo IG
EPIC	2013	22295	11.34 años	Dieta	- 20% (DM2)

*DM2= Diabetes Mellitus tipo 2; SM= Síndrome metabólico; EC= Enfermedad cardiovascular

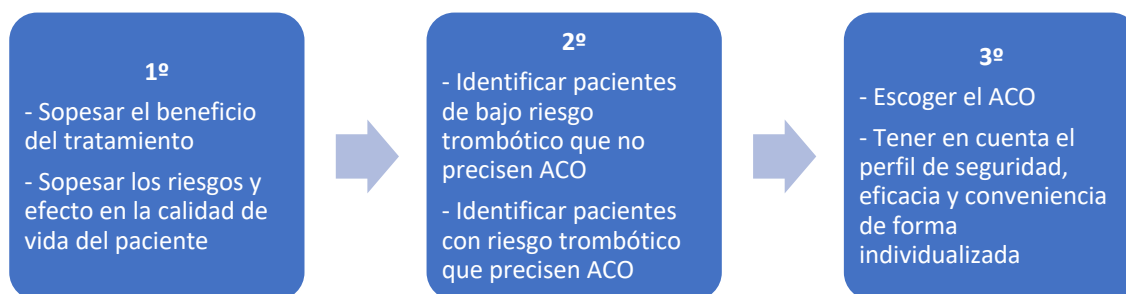
3.1.7 Apnea del sueño

El tratamiento del SAHS es la CPAP (presión positiva continua en la vía aérea). Se ha observado que puede influir en las recurrencias e incluso en el control del ritmo de pacientes con FA (127).

3.2 Tratamiento farmacológico

Como se ha comentado, la terapia anticoagulante oral en pacientes con FA disminuye de forma significativa el riesgo de presentar ictus isquémico en un 64%, así como también reduce la mortalidad en un 26% en ensayos en los que se compara con controles o con placebo (128).

Antes de iniciar una terapia ACO hay que sopesar el beneficio de prevención del ictus isquémico, así como también el riesgo de hemorragia intracraneal y el efecto sobre la calidad de vida que podrían presentar estos/as pacientes. Para evaluar el riesgo disponemos de escalas clínicas. De entre todas ellas, la escala recomendada actualmente por las guías de práctica clínica para evaluar el riesgo tromboembólico en las personas que padecen FA es la CHA₂DS₂-VASc (115), y la escala más recomendada para evaluación del riesgo hemorrágico en estas personas es la escala HAS-BLED (107), ambas definidas anteriormente. Tanto una como la otra presentan algunas limitaciones todavía, pero nos facilitan la toma de decisiones (114). Estas escalas se utilizarán en primer lugar para identificar aquellos/as pacientes de bajo riesgo trombótico que no precisen terapia anticoagulante. En segundo lugar, se identificarán los/as pacientes que presenten al menos un factor de riesgo (exceptuando el sexo) y se les ofrecerá terapia anticoagulante para la prevención del ictus isquémico. En tercer lugar, se escogerá el fármaco anticoagulante, teniendo en cuenta el perfil de seguridad, eficacia y conveniencia, de forma individualizada en cada paciente (129) (130). En la **Figura 15** se resumen estas recomendaciones:

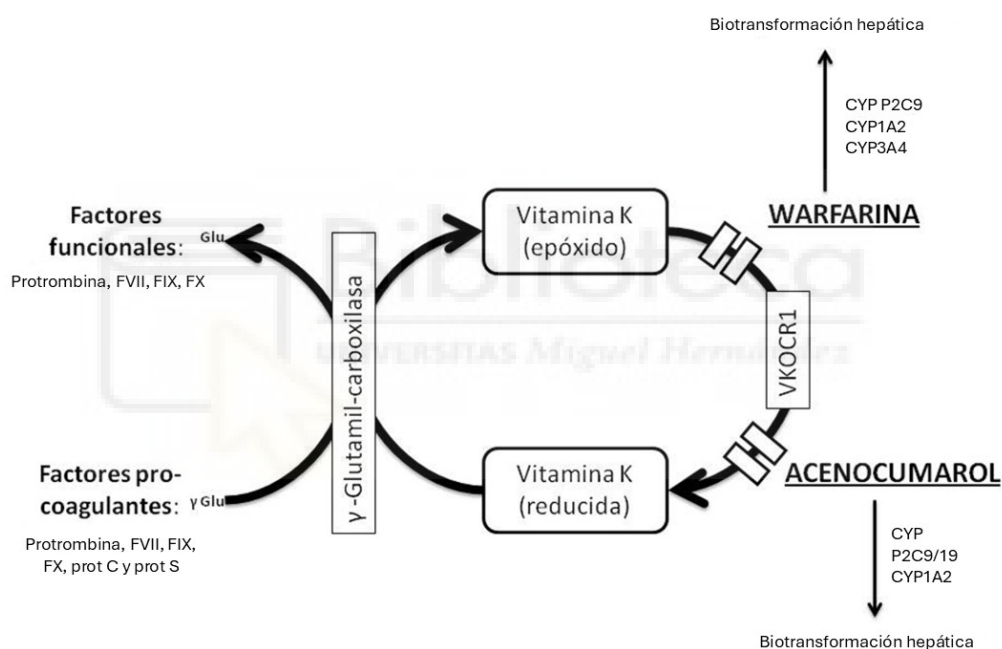


*ACO: anticoagulante oral

Figura 15: Recomendaciones antes de iniciar un tratamiento anticoagulante oral

3.2.1 Anticoagulantes orales: Antagonistas de la Vitamina K

MECANISMO DE ACCIÓN: Los anticoagulantes cumarínicos, llamados también antagonistas de la vitamina K (AVK), no tienen actividad anticoagulante por sí mismas. Actúan a nivel del hepatocito y su mecanismo de acción consiste principalmente en inhibir la activación de la vitamina K, a la vez que impiden las carboxilaciones que harán posible la activación de los factores vitamina K dependientes (II, VII, IX, X) y las proteínas C y S que inhiben la coagulación. El efecto anticoagulante se da al producirse el descenso de los niveles de dichos factores (131). Los fármacos AVK más utilizados son la Warfarina y el Acenocumarol. En la **Figura 16** tomada de <https://www.sahh.es> se muestra el mecanismo de acción de los AVK (132):



<https://www.sahh.es>

Figura 16: Mecanismo de acción de los AVK (132)

- **FÁRMACOS:** Tanto la Warfarina como el Acenocumarol son fármacos derivados de la 4-hidroxicumarina y las diferencias entre los dos son, sobre todo, a nivel farmacocinético y farmacodinámico (133). La Warfarina se usa más frecuentemente en países anglosajones. En cambio, el Acenocumarol es el más utilizado en España. A continuación, en la **Tabla 12** se muestran las características de estos fármacos y las diferencias entre ellos (134):

Tabla 12: Adaptación de las características de los fármacos AVK y diferencias entre ellos (134):

Diferencias farmacológicas:	Acenocumarol	Warfarina
Nombre comercial	Sintrom®	Aldocumar® y Tedicumar®
Presentación	1-4 mg	1-3-5-10 mg
Vía de administración	Oral	Oral (rara vez intravenosa)
Nº tomas/día	Una	Una
Dosis inicial (mg/día) durante 3 días: - Ancianos/hepatopatías: - Jóvenes:	1 mg 2 mg	2,5-3 mg 5 mg
Dosis de mantenimiento (mg/día)	1-8	2-10
INR terapéutico	2-3 (mayoría ind.) 2,5-3,5	2-3 (mayoría ind.) 2,5-3,5
Efecto	24-48 h	36-72 h
Duración	<2 días	< 5 días
Riesgo de hemorragia	Menor	Mayor
Metabolización	Hepática	Hepática
Eliminación	Renal	Renal
Vida media	3-11 h	31-51 h

* AVK: antivitamina K; INR: International Normalized Ratio

Adaptada de: <https://www.aragon.es> (134)

- RESPUESTA DE CADA PACIENTE A LOS AVK E INTERACCIONES:** Cada paciente suele responder de manera variable a estos fármacos. En dicha respuesta influyen diversos factores. En cuanto a los factores no genéticos destacamos la dieta, algunos fármacos, el uso de productos de herboristería, la presencia de otras enfermedades y la falta de adherencia terapéutica o error en su dosificación. En cuanto a los factores genéticos que influyen en la variabilidad en requerimiento de dosis se describen dos variantes alélicas de la enzima CYP2C9 y de la isoenzima vitamina K oxidorreductasa (VKOR) (135). Existen informes sobre interacciones adversas a múltiples medicamentos y alimentos con los antivitamina K, sobretudo con la Warfarina. La mayoría de estas interacciones están relacionadas con la potenciación del efecto anticoagulante de la Warfarina. Aunque la mayor parte de la literatura al respecto parece ser de pobre calidad, existen informes relativamente consistentes acerca de las interacciones entre los AVK y ciertos fármacos y familias de fármacos de uso común que resultan preocupantes (136). Estos se resumen en la **Tabla 13**, a continuación:

Tabla 13: Interacciones farmacológicas de los AVK (136):

Interacciones farmacológicas AVK	
Antiinfecciosos	Amiodarona
Hipolipemiantes	Omeprazol
Antiinflamatorios (AINE y COX2)	Fluorouracilo
ISRS	Cimetidina

*AVK: antivitamina K; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; COX2: inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2; ISRS: Inhibidores de la recaptación de serotonina

- CONTROL DE NIVELES DEL FÁRMACO:** Los dos fármacos poseen un margen terapéutico muy estrecho. Para el control de su actividad terapéutica se utiliza la medición del tiempo de protrombina, pero como sus resultados dependen del reactivo utilizado (la tromboplastina), no pueden compararse sus resultados si estos se obtienen en diferentes laboratorios (131). Por esta razón, en su lugar se utiliza la Razón Normalizada Internacional del porcentaje de actividad de protrombina o *International Normalized Ratio* (INR), ya que este valor incluye un factor de corrección llamado índice de sensibilidad internacional (ISI) para cada tromboplastina (137). Teniendo en cuenta la variabilidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) determinó una tromboplastina de referencia internacional, con un ISI= 1, de manera que un ISI próximo a 1 indica que el reactivo es más sensible y podrían compararse los resultados entre diferentes laboratorios (138). Debido al estrecho rango terapéutico de estos fármacos, su uso está más limitado, ya que precisan monitorización y ajustes frecuentes de dosis.
- RANGO TERAPÉUTICO:** El rango terapéutico requerido en cada paciente también varía según la patología que requiere la anticoagulación. Y como ya se ha explicado, este rango también podrá modificarse de forma individual, teniendo en cuenta si el/la paciente ha presentado complicaciones trombóticas o hemorrágicas (139). A continuación, en la **Tabla 14** se definen los diferentes rangos de INR recogidos en las guías clínicas(139) (140), definidos en función de la indicación de anticoagulación oral, en pacientes que la requieren de forma crónica:

Tabla 14: Rangos terapéuticos en pacientes anticoagulados con AVK según la indicación de anticoagulación oral (139) (140):

DIAGNÓSTICO ACO-AVK	RANGO TERAPÉUTICO (INR)
FA no valvular/reumática	2-3
FA <75 años con factores de riesgo trombótico	2-3
Fibrilación auricular >75 años	2-3
Pacientes anticoagulados con AVK con INR en rango (2-3) que presenten ETE	2,5-3,5
FA valvular/reumática (estenosis mitral moderada-severa) →Pero si presentan ETE	2-3 2,5-3,5
Prótesis valvulares mecánicas: - 3 primeros meses tras el recambio - Después de 3 meses tras el recambio (en los pacientes con una prótesis aórtica moderna de doble hemidisco sin FR asociados)	2,5-3,5 2-3
Prótesis valvulares biológicas: - Sin factores de riesgo: → - AP de embolia, FA crónica o paroxística, presencia de trombo en AI, AI dilatada (55 mm), disfunción ventricular y trombofilia: →	AVK 3 meses, INR=2-3 →A los tres meses suspender el AVK e iniciar AAS (80-325 mg/día) → AVK crónico, INR= 2-3
Cardiopatía isquémica y FA	2-3
TVP de repetición TEP de repetición/Trombofilias	2-3

*ACO: anticoagulación oral; AVK: antivitamina K; FA: fibrilación auricular; INR: *International Normalized Ratio*; ETE: episodio tromboembólico; AAS: Ácido acetilsalicílico; AI: aurícula izquierda; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar.

Dado que son numerosos los factores que pueden influir en la intensidad del efecto anticoagulante de los AVK, se creó la escala SAME-TT2R2, que ayuda a determinar qué pacientes tienen menos probabilidad de alcanzar un TRT elevado, y, por tanto, podrían beneficiarse más de un tratamiento con ACOD. Si la puntuación de esta escala es > 2 y el/la paciente ya está en tratamiento con AVK debería o bien intensificar las revisiones para mejorar el TRT o bien reconsiderar un cambio de tratamiento a ACOD (141).

En cuanto a los factores que influyen en la intensidad del efecto anticoagulante de los AVK, y que se usaron para crear y validar la SAME-TT2R2 se encuentran: sexo femenino, edad <60 años, interacciones farmacológicas con fármacos como la amiodarona, etnia no caucásica, tabaquismo, y la presencia de al menos 2 comorbilidades entre: DM, HTA, enfermedad coronaria o IAM, edema agudo de pulmón, ICC, ictus previo, patología pulmonar, hepática o renal (142).

- **SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO:** Tras iniciar la terapia anticoagulante con AVK se realizará el primer control de INR al tercer o cuarto día de tratamiento. Según los

resultados de dicho control se pautarán de forma variable los controles sucesivos, dependiendo de si se ha obtenido un INR en rango terapéutico o no. Cuando los valores sucesivos de INR se encuentran en rango terapéutico, los controles pueden prolongarse hasta cada 4-6 semanas. En cada control pueden modificarse las dosis según el resultado de INR obtenido (143).

- **EFICACIA Y SEGURIDAD:** Cuando el TRT de estos/as pacientes es mayor del 70%, se considera que los AVK son eficaces y relativamente seguros. El porcentaje de INR en rango terapéutico está relacionado con las tasas de eventos tanto hemorrágicos como tromboembólicos (144). Se han realizado estudios en centros de Hematología y coagulación, en los que se propone como adecuada una meta de TRT de entre 58-65% (145) (146).

El tratamiento con fármacos AVK reduce el riesgo de sufrir un ictus en un 64%, así como también la mortalidad en un 26% por lo que siguen utilizándose para pacientes con FA de forma global (128). Además, hasta el momento se trata de los únicos fármacos considerados seguros para pacientes que presentan estenosis mitral de origen reumático o sustitución de una válvula cardíaca por una mecánica (147). Por otra parte, aunque los AVK han sido el pilar terapéutico durante 60 años, progresivamente están siendo reemplazados por los ACOD en diferentes patologías (148).

Aunque más adelante se describen los anticoagulantes orales directos (ACOD), puntualizar que la eficacia de los AVK frente a la de los ACOD puede llegar a ser similar cuando el TRT de el/la paciente es elevado, aunque el riesgo hemorrágico grave parece ser menor para la mayoría de los ACOD en comparación con las personas tratadas con AVK (149),(150).

- **INDICACIONES:** Las indicaciones de los AVK giran en torno a la prevención y tratamiento de la ETEV (131) (151), y se enumeran a continuación en la **Tabla 15:**

Tabla 15: Indicaciones de los anticoagulantes antivitamina K (131) (151):

INDICACIONES AVK	
Prevención y tratamiento ETEV	Prolapso válvula mitral con AIT o embolismo sistémico documentado
IAM o ACV	Valvulopatía aórtica con embolismo sistémico previo
FA	Prótesis valvulares mecánicas
Valvulopatía mitral con embolismo sistémico previo	Prótesis valvulares biológicas con embolismo sistémico previo

*AVK: Antivitamina K; ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa; IAM: Infarto agudo de miocardio; ACV: Accidente cerebrovascular; FA: Fibrilación auricular; AIT: Accidente isquémico transitorio

- **CONTRAINDICACIONES:** A continuación, en la **Tabla 16**, se enumeran las principales contraindicaciones de los fármacos anticoagulantes AVK. Estas contraindicaciones están relacionadas en su mayoría con el potencial riesgo hemorrágico. (137).

Tabla 16: Contraindicaciones absolutas y relativas de los anticoagulantes antivitamina K (137):

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS AVK	CONTRAINDICACIONES RELATIVAS AVK
Diátesis hemorrágica grave	Imposibilidad para una correcta adherencia
Aneurisma cerebral o HIC reciente	Úlcera gastroduodenal activa
Procesos hemorrágicos activos (úlceras gastroduodenal o neoplasia ulcerada)	Retinopatía hemorrágica
Gestación en 1er y 3er trimestre	Malabsorción intestinal
HTA grave mal controlada (>180/100mmHg)	Enolismo activo
	Epilepsia
	Pericarditis con derrame

*AVK: antivitamina K; HIC: hemorragia intracraneal; HTA: hipertensión arterial

- **REACCIONES ADVERSAS:** Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) suponen un problema de salud importante ya que afectan a la morbimortalidad del paciente, siendo los anticoagulantes un ejemplo claro de este problema. Algunos estudios indican que los anticoagulantes orales están implicados de forma frecuente en las hospitalizaciones derivadas de RAM (152).

Entre estos estudios, un estudio español refleja que entre las RAM que más frecuentemente causaron admisiones urgentes hospitalarias se encontró la hemorragia intracraneal inducida por fármacos AVK (153).

Otro estudio español analizó pacientes en tratamiento con AVK que se encontraban en seguimiento en cuatro grandes unidades del país. Entre ellos se buscaron efectos adversos severos sufridos en relación con la toma de AVK. En este estudio se concluyó que la incidencia de efectos adversos en los/as pacientes en tratamiento con AVK en España es similar las reconocidas en otros países occidentales (154). En cuanto a los resultados de este estudio, de entre 20.347 pacientes, se detectaron en total 2369 eventos hemorrágicos, de los cuales un 8% fueron graves, incluyendo 20 fallecimientos (0,1/100 pacientes/año). Además, se detectaron 299 episodios tromboembólicos, incluyendo 11 fallecimientos (0,05/100 pacientes/año). Se observó una mayor frecuencia de eventos adversos en pacientes portadores/as de prótesis cardíacas, ya que estos/as precisan anticoagulación más intensiva. En cuanto a los fallecimientos por diagnóstico, se observó una mayor incidencia en pacientes anticoagulados/as por tener prótesis cardíacas. Por otra parte, se asoció una mayor probabilidad de muerte (1 de cada 3 pacientes) en las personas que sufrían una hemorragia cerebral. Se objetivó una relación entre la prolongación del INR y la incidencia de hemorragia, así como también entre un INR<2 y los eventos trombóticos (154).

Existen guías de consenso como la “*Guía para el manejo práctico del tratamiento anticoagulante oral*” del Grupo de Hemostasia de la Sociedad Asturiana de hematología y Hemoterapia, que clasifica las RAM de los AVK según frecuencia de aparición, y estas se resumen en la **Tabla 17** (132):

Tabla 17: Reacciones adversas de los antivitaminas K según frecuencia de aparición (132):

Reacciones adversas frecuentes (<10%)	Reacciones adversas raras (<1%)
<p>Hemorragias poco significativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia subconjuntival - Hemorragia gingival - Epistaxis - Equimosis - Metrorragia <p>Hemorragias que requieren control temprano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Las anteriores cuando son recidivantes - Hematuria <p>Hemorragias que precisan derivación urgente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Las anteriores cuando sean incoercibles - Hemoptisis - Melenas - Hematemesis - Abdomen agudo - Cefalea brusca-Hemorragia intracraneal - Disnea brusca. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hiporexia - Náuseas y vómitos - Reacciones alérgicas - Alopecia reversible - Hepatotoxicidad - Vasculitis - Necrosis cutánea hemorrágica en pacientes con déficit de proteína C o S

- **REVERSIÓN DEL EFECTO ANTICOAGULANTE (ANTÍDOTO):** A la hora de revertir el efecto anticoagulante de los AVK, lo primero que debe hacerse es suspender el tratamiento anticoagulante. Como la suspensión no implica la resolución inmediata del efecto anticoagulante debe procederse a la administración de fármacos. Las opciones que existen son:
 - **Vitamina K:** invierte la acción de los AVK. La administración intravenosa corrige rápidamente la acción anticoagulante y produce cambios en el INR a las 4-6 horas. Si se administra vía oral actúa más lentamente (24 horas).
 - **Plasma fresco congelado (PFC):** Resulta de separar el plasma de la sangre de un donante y congelarlo a $< -18^{\circ}\text{C}$ en las siguientes 8 horas a la extracción. El plasma contiene entre otras cosas los factores de la coagulación, y de esta manera se reponen estos factores en el paciente anticoagulado.
 - **Concentrado de complejo protrombínico (CCP):** Se produce al fraccionar mezclas de plasma de donantes. Contiene factores II, VII, IX y X. Tienen un efecto rápido, pero suele precisar la asociación de Vitamina K intravenosa. Dado el riesgo trombótico de los/as pacientes anticoagulados siempre habrá que sopesar los riesgos frente a los beneficios (155).

3.2.2 Anticoagulantes orales directos/ no dependientes de Vitamina K

- **CARACTERÍSTICAS:** Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), actúan inhibiendo un factor de coagulación activado y lo hacen directamente. El dabigatrán inhibe el factor FIIa, y rivaroxabán, apixabán y edoxabán inhiben el factor FXa. Estos fármacos aparecen como una alternativa necesaria a los AVK, ya que durante cincuenta años los AVK han sido la única opción terapéutica ACO (156) (157).
- **FÁRMACOS:** Los ACOD utilizados en la profilaxis tromboembólica en España son: dabigatrán (inhibidor directo de la trombina), apixabán, edoxabán y rivaroxabán (inhibidores directos del factor X activado) (156). El primero en aprobarse fue el dabigatrán, que fue comercializado en 2008 por la Agencia Europea del Medicamento. Aunque todavía no se utiliza en España, en 2017 la “*Food and Drug Administration*” (FDA) aprobó el betrixabán (158). Existen otros ACOD en desarrollo en este momento, como el darexabán y el nokxaban (157) (159) (160). La vida media de los ACOD más utilizados es menor que la de los AVK y esta varía según el fármaco. A continuación, en la **Tabla 18** se resumen las características de los ACOD (161):

Tabla 18: Características de los nuevos anticoagulantes orales (161):

Característica	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Diana	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Peso molecular (Da)	628	436	460	548
Unión a proteínas (%)	3	>90	87	54
Biodisponibilidad (%)	6	80	50	50
T_{máx} (h)	2	3	3	1-2
Semivida (h)	12-17	9-12	8-15	9-11
Excreción renal	80	33% fármaco inactivo	25	35
Dializable	Sí	No	No	No
Metabolismo CYP	No	30% CYP3A4, CYP2J2	15% CYP3A4	<4% CYP3A4
Transporte de GP-P	Sí	Sí	Sí	Sí

*CYP: citocromo P450; GP-P: glucoproteína P; T máx: tiempo hasta la concentración máxima

- **RESPUESTA A LOS FÁRMACOS E INTERACCIONES:** Los ACOD presentan menos interacciones que los AVK, y esto supone una gran ventaja en cuanto a la seguridad de su uso. Aun así, no están exentos de interacciones. A continuación, en la **Tabla 19** tomada de Mateo et al. (161), se describen las principales interacciones farmacológicas de los ACOD:

Tabla 19: Interacciones farmacológicas de los anticoagulantes orales directos, de Mateo et al. (161)

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Disminuyen el efecto:			
Rifampicina	No asociar	No asociar	Precaución
Hierba de San Juan	No asociar	No asociar	Precaución
Carbamazepina	No asociar	No asociar	Precaución
Fenitoína	No asociar	No asociar	Precaución
Aumentan el efecto:			
Antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol)	No asociar	No asociar	No asociar
Inhibidores de proteasas del VIH (ritonavir y similares)	No asociar	No asociar	No asociar
Eritromicina, claritromicina		Precaución	
Verapamilo	Reducción de dosis		
Amiodarona	Sin ajuste de dosis. Precaución si insuficiencia renal		
Dronedarona	No se recomienda	No se recomienda	
Quinidina	Sin ajuste de dosis. Precaución si insuficiencia renal		
AINE	Precaución si semivida larga	Precaución si semivida larga	Precaución si semivida larga
Anticoagulantes	No asociar	No asociar	No asociar
Ácido acetilsalicílico o clopidogrel	Aumenta el riesgo de sangrado, pero sin interacción farmacocinética	Aumenta el riesgo de sangrado, pero sin interacción farmacocinética	Aumenta el riesgo de sangrado, pero sin interacción farmacocinética

*VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana; AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

- **CONTROL DE NIVELES DEL FÁRMACO Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO:** Los ACOD no precisan la realización de mediciones rutinarias de sus niveles y todavía no se dispone de un método rápido y económico para cuantificarlos. Por el momento, todavía se están analizando diferentes técnicas para su medición en laboratorio, puesto que en algunas condiciones sería recomendable disponer de una técnica precisa para su medición, teniendo en cuenta que los test que cuantifican el tiempo de trombina, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada relacionados con estos fármacos, parecen no ser apropiados para cuantificar los niveles de los ACOD en sangre (162).
- **EFICACIA Y SEGURIDAD:** Estos fármacos han demostrado un beneficio-riesgo favorable, una seguridad y eficacia similares a los AVK en cuanto a la prevención del ictus y embolia sistémica en las personas que padecen FANV, en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y también en el síndrome coronario agudo, así como en la reducción del riesgo de recurrencia en la ETV y un menor riesgo de sangrado que los AVK (163), (156).

Se han realizado ensayos clínicos aleatorizados que muestran que los ACOD conducen a una progresión más lenta de la calcificación vascular sistémica que los AVK, y que esta puede ser otra de las razones por las que los/as profesionales de la salud prefieren estos fármacos. De todas formas, aún son necesarios más estudios al respecto, dado que los ACOD son fármacos que llevan utilizándose de forma global menos tiempo que los AVK (164).

Se realizó un metaanálisis de los 4 estudios principales sobre esta cuestión, y se observó que los ACOD se asociaban a un descenso significativo del 19% del riesgo de ictus y embolia sistémica, también reducían el riesgo de ictus hemorrágico en un 51%, y producían una disminución similar a los AVK del riesgo de ictus isquémico. Además, en este metaanálisis los ACOD asociaron una reducción del 10% de la mortalidad por todas las causas y una reducción del 52% de hemorragia intracraneal (HIC). Por otra parte, los ACOD también se relacionaron con un aumento del 25% de hemorragias gastrointestinales respecto a la Warfarina (165).

Por todo lo anterior, diversos estudios muestran un aumento progresivo en el uso de los ACOD, a la vez que muestran un descenso significativo en el uso de AVK y de antiagregantes plaquetarios (166). En cambio, otros estudios muestran que aunque el uso de ACOD ha aumentado de forma significativa, el uso de AVK se mantiene estable,

hecho que indica que más pacientes están siendo diagnosticados y correctamente anticoagulados (167).

- **INDICACIONES:** A continuación, se enumeran las indicaciones actuales para el uso de ACOD según la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y según la *Food and Drug Administration* (FDA).

Las indicaciones actuales aprobadas por la **EMA** para los ACOD son: profilaxis tromboembólica venosa tras cirugía ortopédica para apixabán, rivaroxabán y dabigatrán; tratamiento de la TVP y del TEP, y prevención de recurrencias de la TVP y TEP en adultos para rivaroxabán y edoxabán (este último debe incluir uno o más factores de riesgo como insuficiencia cardíaca congestiva, HTA, edad \geq 75 años, DM, ictus, AIT previos); prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA para dabigatrán, edoxabán y rivaroxabán (161).

Las indicaciones aprobadas por la **FDA** para cada fármaco perteneciente al grupo de los ACOD (168) se enumeran en la **Tabla 20**.

Hay que tener en cuenta que estas indicaciones se encuentran en continua revisión, y desde su aparición han ido ampliándose debido a los numerosos beneficios que han ido demostrando.

Tabla 20: Indicaciones de los ACOD aprobadas por la FDA, adaptada de (168):

ACOD	Indicaciones aprobadas por la FDA
Dabigatrán	<p>Aprobadas por la FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prevención del ACV en FANV - Tratamiento TEP y TVP - Prevención de recurrencias de TEP y TVP - Prevención de ETEV tras recambio total de cadera <p>Fuera de ficha técnica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prevención de ETEV tras recambio total de rodilla - Prevención de ETEV tras intervencionismo percutáneo en FANV
Rivaroxabán	<p>Aprobadas por la FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prevención del ACV en FANV - Tratamiento TEP y TVP - Prevención de recurrencias de TEP y TVP - Prevención de ETEV tras recambio total de cadera y tras recambio total de rodilla - Prevención de ETEV en pacientes agudos hospitalizados - Prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad coronaria crónica o con arteriopatía periférica <p>Fuera de ficha técnica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prevención de ETEV tras recambio total de rodilla - Prevención de ETEV tras intervencionismo percutáneo en FANV
Apixabán	<p>Aprobadas por la FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prevención del ACV en FANV - Tratamiento TEP y TVP - Prevención de recurrencias de TEP y TVP - Prevención de ETEV tras recambio total de cadera y tras recambio total de rodilla <p>Fuera de ficha técnica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de trombocitopenia inducida por heparina - Prevención de TVP secundaria a tratamiento oncológico - Prevención de tromboembolismo en pacientes agudos hospitalizados - Prevención de ETEV tras intervencionismo percutáneo en FANV
Edoxabán	<p>Aprobadas por la FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prevención del ACV en FANV - Tratamiento TEP y TVP <p>Fuera de ficha técnica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prevención de TVP secundaria a tratamiento oncológico - Prevención de ETEV tras recambio total de cadera y tras recambio total de rodilla - Prevención de ETEV tras intervencionismo percutáneo con arteriopatía periférica
Betrixabán	<p>Aprobadas por la FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prevención de TEP y TVP en pacientes agudos hospitalizados

*FDA: *Food and Drug Administration*; ACOD: anticoagulante oral directo; ACV: accidente cerebrovascular; FANV: fibrilación auricular no valvular; TEP: tromboembolismo pulmonar, TVP: trombosis venosa profunda; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

- **CONTRAINDICACIONES:** A continuación, en la **Tabla 21** mencionamos las principales contraindicaciones indicadas en la ficha técnica de los nuevos anticoagulantes orales utilizados en España, algunas de ellas son comunes y otras dependientes del fármaco (169),(170), (171), (172).

Tabla 21: Contraindicaciones de los ACOD

CONTRAINDICACIONES	ACOD
Alteración de la hemostasia	Todos
Alergia o hipersensibilidad al principio activo	Todos
Gestación y lactancia	Todos
Hemorragia activa clínicamente significativa	Todos
Prótesis valvulares	Todos
Lesiones orgánicas con riesgo potencial de hemorragia	Todos
Insuficiencia hepática grave	Todos
Insuficiencia renal grave. Aclaramiento de creatinina: <30ml/min <15ml/min	Dabigatrán Rivaroxabán y Apixabán
Pacientes en tratamiento con ketoconazol, itraconazol o voriconazol sistémicos, pacientes en tratamiento con ciclosporina, tacrolimus y dronedarona	Dabigatrán
Pacientes con VIH en tratamiento con inhibidores de la proteasa (ritonavir)	Rivaroxabán Apixabán

*ACOD: anticoagulantes orales directos; VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- **REACCIONES ADVERSAS:** En la **Tabla 22** se recogen los principales efectos adversos de los ACOD recogidos en una de las múltiples guías de manejo del tratamiento ACO desarrolladas en España (132).

Entre todos ellos, destaca el riesgo hemorrágico de estos fármacos debida a su acción anticoagulante, y entre los efectos adversos de tipo hemorrágico más frecuentes se encuentra la hemorragia digestiva, que además se asocia a una mortalidad de aproximadamente un 10% (173).

También son efectos adversos frecuentes de los ACOD la epistaxis y la anemia secundaria a pérdidas hemáticas (174).

Un estudio que evaluó la posible asociación entre el inicio del tratamiento con ACOD y la aparición de 4 tipos de efectos adversos no hemorrágicos muestra la relación entre los ACOD con lesiones hepáticas raras pero graves y trastornos gastrointestinales más frecuentes, sin poder excluir un bajo riesgo de lesión renal en los pacientes tratados con estos fármacos (175).

Tabla 22: Efectos adversos de los ACOD, adaptada de la Guía de la Sociedad Asturiana de Hematología y Hematoterapia (132).

EFECTOS ADVERSOS ACOD			
FÁRMACO	Frecuentes (<10%)	Poco frecuentes (<1%):	Raras (<1%)
DABIGATRÁN	Síntomas gastrointestinales Hipertransaminasemia Anemia Epistaxis Hemorragia digestiva	Hipersensibilidad Hemorragia intracraneal Hemoptisis Hemartrosis Hematuria Prurito Trombocitopenia Exantema Hemorragia rectal Gastroesofagitis	Urticaria
RIVAROXABÁN	Síntomas gastrointestinales Hipertransaminasemia Anemia Epistaxis Hemorragia digestiva Mareo e hipotensión Prurito Fiebre Astenia Edemas	Hipersensibilidad Hemorragia intracraneal Hemoptisis Hemartrosis Hematuria Trombocitemia Sequedad de boca Insuficiencia renal	Ictericia
APIXABÁN	Anemia Hemorragia	Trombocitopenia Hipotensión Hemorragia intracraneal Hemorragia intraabdominal Hemorragia vaginal	Hipersensibilidad Hemoptisis
EDOxabÁN	Anemia Mareo Cefalea Epistaxis Dolor abdominal Hemorragia digestiva alta Hemorragia digestiva baja Hemorragia orofaríngea Náuseas Hiperbilirrubinemia Elevación de la GGT (gammaglutamil-transferasa)	Trombocitopenia Hipersensibilidad Hemorragia intracraneal Hemorragia conjuntival Hemorragia intraocular Hemoptisis Otras hemorragias Elevación de otras transaminasas	Anafilaxia Edema alérgico Hemorragia subaracnoidea Hemopericardio Hemorragia retroperitoneal

*GGT: Gamma-glutamyl transferasa

- **REVERSIÓN DEL EFECTO ANTICOAGULANTE (ANTÍDOTO):** Los ACOD tienen una vida media menor a los AVK, y por esta razón, cuando en ocasiones se precisa revertir su efecto anticoagulante, suele ser suficiente suspender el tratamiento con ACOD. En estos casos es necesario asociar un soporte adecuado y controlar el origen de la hemorragia para conseguir un manejo eficaz.

Por otra parte, existen situaciones clínicas hemorrágicas amenazantes para la vida que pueden requerir la reversión del efecto anticoagulante de forma inmediata mediante un antídoto, como, por ejemplo, en la sobredosis de ACOD, en hemorragias masivas, en periodos preoperatorios o cuando existe la necesidad de restauración inmediata de la hemostasia por un compromiso hemodinámico. En estos casos pueden requerirse antagonistas de los ACOD (176) (177). Aunque estos fármacos están todavía en desarrollo, los antídotos para los ACOD en el momento actual son:

- **Andexanet alfa o PRT064445:** derivado recombinante modificado del factor Xa. Es capaz de revertir el efecto anticoagulante del rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán, así como también el de las heparinas de bajo peso molecular y el del fondaparinux. Todavía está pendiente la realización de estudios en entorno clínico.
- **Idaricizumab o BI1655075:** anticuerpo monoclonal humanizado de ratón, es un fragmento de anticuerpo con gran afinidad por el dabigatrán. Tiene un perfil de seguridad favorable.
- **Ciraparantag o PER977:** molécula sintética con afinidad por los inhibidores del factor Xa, el dabigatrán y las heparinas. Se encuentra en ensayo clínico en el momento actual.

Al estar todavía en proceso de ensayo clínico, hasta el momento, el manejo de pacientes con hemorragias amenazantes se basa principalmente en la suspensión inmediata del ACOD, así como en medidas hemodinámicas de apoyo, en reprogramación de la cirugía pendiente a las 12-24 horas de la última administración, en considerar la utilización de factores hemostáticos y en las medidas generales para el tratamiento de cualquier hemorragia (176).

3.2.3 Ventajas y desventajas entre los anticoagulantes orales antivitamina K y los de acción directa

A continuación, en la **Tabla 23**, se realiza una comparativa entre las principales ventajas y desventajas de los ACOD frente a los AVK, basada en el conjunto de varios artículos (178) (179) y en la actualización sobre anticoagulantes orales de 2024 por LK Leung et al. (180):

Tabla 23: Ventajas y desventajas de los anticoagulantes orales (180):

	Antivitamina K	Anticoagulantes orales directos
Dosificación	Dosis única diaria, pero variable en función del INR	1-2 dosis diarias, pero dosis fija
Titulación de dosis	Posibilidad de titulación de la dosis a través de la medición del INR	No titulación de la dosis. Rápido inicio y finalización de la actividad y propiedades dosis-respuesta predecibles
Ventana terapéutica	Estrecha ventana terapéutica, variabilidad del efecto anticoagulante	Amplia ventana terapéutica
Restricciones dietéticas	Necesidad de asegurar niveles relativamente constantes de ingesta de alimentos ricos en Vitamina K	Ninguna. Dosis de Rivaroxabán de 15mg o más deben tomarse con comida
Monitorización	Se requiere monitorización del tiempo de protrombina/ INR, que implica visitas periódicas a un centro para la mayoría de los pacientes.	No necesaria. Incumplimiento menos evidente. En algunas situaciones es razonable obtener los niveles del fármaco (alteración de la anatomía gastrointestinal) para garantizar absorción del fármaco
Interacciones farmacológicas	Múltiples	Rivaroxabán y Apixabán interaccionan con CYP-3A4 y activadores o inhibidores de la P-glicoproteína. Edosabán y Dabigatrán interaccionan con activadores o inhibidores de la P-glicoproteína.
Tiempo en rango terapéutico	65% aproximadamente (basado en ensayos clínicos)	Se espera superior a la Warfarina, aunque no se han establecido rangos terapéuticos
Antídotos/agentes reversores	Múltiples disponibles (vitamina K, plasma fresco congelado, concentrados de protrombina)	Para dabigatrán: idarucizumab Para inhibidores directos del factor Xa: andexanet alfa o PCC. Se puede utilizar carbón activado para eliminar el fármaco no absorbido si la última ingestión fue reciente. Se puede utilizar hemodiálisis para eliminar dabigatrán de la circulación.

	Antivitamina K	Anticoagulantes orales directos
Monitorización de la actividad del fármaco tras la reversión	Puede utilizarse el tiempo de protrombina o el INR	Para Dabigatrán puede utilizarse el tiempo de trombina. Para Apixabán puede usarse la actividad del anti-factor Xa.
Efecto de las comorbilidades	Puede aumentar el riesgo de fractura, especialmente en pacientes con osteoporosis	La función renal afecta a su farmacocinética. La dosis no está clara en pacientes con obesidad
Experiencia clínica	Gran experiencia clínica	Experiencia clínica todavía limitada. Necesidad de más ensayos de coagulación para monitorizar sus efectos
Complicaciones	Tasas de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas más altas	Menor tasa de complicaciones
Indicaciones	Eficacia superior en pacientes con valvulopatías cardíacas mecánicas y Síndrome Antifosfolípido	
Costes	Bajo coste del fármaco y amplia disponibilidad, pero mayores costes asociados a la monitorización periódica	Coste elevado del fármaco, pero menor coste por la ausencia de monitorización periódica

*INR: *International Normalized Ratio*

3.2.4 Utilidad de otros tratamientos en la prevención de la enfermedad tromboembólica

A continuación, se revisan estudios que han evaluado alternativas terapéuticas a los anticoagulantes orales en la prevención de la enfermedad tromboembólica:

- **Antiagregantes plaquetarios**

Los antiagregantes plaquetarios más utilizados son el ácido acetilsalicílico (AAS) y el clopidogrel.

Estos fármacos no son eficaces en la prevención del ictus si se utilizan en monoterapia, por lo que podrían ser perjudiciales para los pacientes con FA (181),(182).

En ocasiones se combinan para intensificar el efecto antitrombótico. El estudio ACTIVE-W ha demostrado que la doble antiagregación con AAS+clopidogrel no es tan efectiva como la Warfarina en la prevención del ictus, del IAM, de la embolia sistémica o de la muerte cardiovascular. La tasa de hemorragia mayor fue similar a la de la Warfarina (183).

El estudio ACTIVE-A muestra que en aquellos pacientes no aptos para recibir tratamiento anticoagulante y que en su lugar se les trató con doble antiagregación presentaron una tasa menor de complicaciones tromboembólicas que en aquellos tratados únicamente con AAS, pero al mismo tiempo presentaron una tasa hemorrágica mayor que en los tratados con AAS (184).

Por todo lo anterior, se desaconseja el uso de antiagregantes plaquetarios para la prevención del ictus en pacientes con FA.

- **Combinación de anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios**

Se ha observado que la combinación de anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios no reduce el riesgo de ictus en pacientes con FA, ni tampoco el riesgo de IAM o de muerte en estos pacientes. Por otro lado, su combinación sí muestra un aumento del riesgo de hemorragia mayor (182), (181).

- **Tratamiento quirúrgico: Oclusión y exclusión de la orejuela izquierda**

El tratamiento quirúrgico de la FA comprende la implantación del dispositivo Watchman en la orejuela izquierda. Algunos estudios (PROTECT, AF y PREVAIL (185), (186), (187)) muestran que este método no fue inferior al tratamiento preventivo del ictus con AVK en los pacientes con FA que presentaban un riesgo moderado de ictus, y presentaron

una tasa de hemorragias más baja al realizarles el seguimiento a largo plazo. Este método podría ser útil en los pacientes en los que la terapia ACO esté contraindicada.

3.3 Recomendaciones generales en anticoagulación oral para pacientes con fibrilación auricular (Guía ESC 2020)

En la Guía ESC 2020 (51) se recoge una lista de recomendaciones con diferentes niveles de evidencia para la prevención en eventos tromboembólicos en pacientes con FA, que se resumen a continuación.

1. En pacientes con FA e indicación de ACO se recomienda el uso de ACOD como primera opción, excepto a los que se les ha realizado un recambio valvular mecánico o que presenten estenosis mitral moderada-grave.
2. Se recomienda utilizar la escala CHA2DS2-VASc para evaluar el riesgo de ictus e identificar a los pacientes de bajo riesgo que no precisen anticoagulación oral.
3. Se recomienda el tratamiento con ACO en pacientes con CHA2DS2-VASc mayor o igual a 2 puntos en varones y mayor o igual a 3 puntos en mujeres.
4. En pacientes con una puntuación menor en la escala CHA2DS2-VASc habrá que considerar la administración de ACO de forma individualizada
5. Se recomienda la evaluación del riesgo hemorrágico de forma estructurada mediante una escala, y así poder identificar los factores de riesgo hemorrágico no modificables a la vez que se realiza el manejo de los factores de riesgo modificables. Al mismo tiempo se identificará a los/as pacientes con riesgo potencialmente elevado para intensificar y adelantar su seguimiento.
6. Se recomienda utilizar la escala HAS-BLED para evaluar el riesgo hemorrágico.
7. Se recomienda reevaluar periódicamente tanto el riesgo de ictus como el riesgo hemorrágico para la toma de decisiones en relación con la terapia ACO.
8. Cuando el riesgo de ictus en un/a paciente con FA sea bajo en la primera evaluación, se realizará una reevaluación del riesgo a los 4-6 meses.
9. En caso de utilizar AVK se recomienda un INR de 2 a 3 y un TRT mayor o igual a 70%
10. En caso de no conseguir lo indicado en el punto 9 se valorarán dos alternativas: cambiar el tratamiento a un NACO si es posible asegurar una correcta adherencia y continuación del tratamiento; o bien intensificar el seguimiento para mejorar el TRT.
11. El tratamiento antiagregante plaquetario no se recomienda en la prevención del ictus en pacientes con FA, tanto en monoterapia como combinado con clopidogrel.

12. El riesgo hemorrágico por sí mismo no debe influir de forma definitiva en la decisión de iniciar la terapia anticoagulante en la prevención del ictus, siempre y cuando no existan contraindicaciones absolutas.
13. Las diferentes presentaciones de la FA (primer episodio, paroxística, persistente, persistente de larga duración o permanente) no deben condicionar la indicación de la profilaxis tromboembólica.

3.4 Situaciones especiales

- **Pacientes con alto riesgo de ictus no incluidos en ensayos clínicos**

Existen grupos poblacionales con FA que presentan un mayor riesgo de ictus, pero que, por sus características, no suelen incluirse en la mayoría de los ensayos clínicos. Teniendo en cuenta el riesgo elevado habría que plantearse el beneficio potencial de iniciar terapia ACO en: pacientes mayores de 90 años, pacientes con deterioro cognitivo o demencia, pacientes con cáncer en los que se evalúe el riesgo-beneficio de la terapia anticoagulante en relación con el riesgo hemorrágico de forma individualizada, pacientes con antecedente de hemorragia intracraneal u otras hemorragias recientes, (es importante el manejo de la causa de hemorragia para poder reiniciar el tratamiento anticoagulante lo antes posible si sigue existiendo la indicación, y valorar apixabán o dabigatrán ya que no se asocian con un mayor riesgo de hemorragias gastrointestinales en comparación con la Warfarina) (188), pacientes con enfermedad renal crónica avanzada o pacientes con insuficiencia hepática (estos pacientes presentan alto riesgo hemorrágico si se tratan con AVK, pero menor si se tratan con ACOD). También cabe destacar que en pacientes con cirrosis, el riesgo hemorrágico del tratamiento anticoagulante se vería compensado por la reducción del riesgo isquémico (189) (190).

- **Cardioversión eléctrica**

La cardioversión eléctrica que se realiza a algunos/as pacientes con FA es una técnica que eleva el riesgo de ictus y también de tromboembolismo si el/la paciente no se encuentra en tratamiento anticoagulante, sobre todo cuando el episodio de FA tiene una duración mayor de 12 horas o se ha producido más de un episodio de FA (191) . Establecer esta duración es muy difícil puesto que muchos/as pacientes se encuentran asintomáticos/as al inicio del episodio. Si se desconoce la duración de la FA se considerará una duración mayor a 12-24 horas (192), (193).

El elevado riesgo tromboembólico de la cardioversión está relacionado con la preexistencia de trombos en pacientes sin tratamiento anticoagulante, con el cambio de función auricular tras reestablecer el ritmo sinusal, con el aturdimiento auricular tras la cardioversión y debido que se produce un estado que favorece el proceso trombótico de forma transitoria (194).

Algunos estudios observacionales indican que en pacientes con una FA de duración confirmada menor a 12 horas y con una puntuación baja en la escala CHA2DS2-VASc (0-1 puntos), el riesgo de sufrir ictus o tromboembolismos es muy bajo (0-0,2%) (195), (196), por lo que en estos casos la evaluación de indicación de terapia anticoagulante se realizada de forma individualizada (197).

En cuanto a la elección de terapia anticoagulante, existe una revisión de los 3 mayores estudios prospectivos que muestra una disminución significativa de ictus, embolia sistémica, IAM y muerte cardiovascular en pacientes tratados con ACOD en comparación con los tratados con AVK (198). Este hecho parece relacionado entre otros factores con la dificultad de mantener un INR en rango terapéutico peri-procedimiento, frente a la rápida y estable acción de los ACOD, puesto que en estos pacientes el tratamiento anticoagulante puede precisarse solo temporalmente. En caso de plantearse el tratamiento anticoagulante a largo plazo hay que tener en cuenta el riesgo de ictus del paciente y no basarse en el restablecimiento del ritmo sinusal (198).

- **Ablación con catéter**

Múltiples estudios recogidos en un metaanálisis muestran que el mantenimiento de la anticoagulación oral durante la realización de la ablación con catéter en pacientes con FA se asoció con tasas bajas de ictus y AIT, tanto en ACOD (0,08%) como en AVK (0,16%) y con una tasa similar de eventos tromboembólicos cerebrales asintomáticos. En cuanto a los eventos hemorrágicos mayores se redujeron de forma significativa al mantener los ACOD en comparación con pacientes tratados con AVK (199).

- **Anticoagulación y cierre de la orejuela izquierda:**

En las personas con FANV y que presentan contraindicación para recibir anticoagulación oral, o para aquellas con alto riesgo hemorrágico, el cierre de la orejuela izquierda mediante diferentes técnicas es, hoy en día una alternativa eficaz para la prevención de ictus (200). Se están realizando estudios para demostrar la no-inferioridad al tratamiento anticoagulante y para plantear en un futuro esta técnica como alternativa para todos los

pacientes con FANV (201). Ya existe algún estudio que demuestra la baja tasa de complicaciones relacionadas con esta técnica (202).

3.5 Presente y futuro de la anticoagulación oral

Teniendo en cuenta que la enfermedad tromboembólica es todavía una de las principales causas de muerte a nivel global, y que las diferentes alternativas terapéuticas en anticoagulación oral no están exentas de riesgos, sobre todo hemorrágicos, la anticoagulación sigue siendo objeto de estudio y de evolución. Durante alrededor de 60 años se utilizaron fármacos que no actuaban de forma específica como las heparinas o los AVK. Más tarde aparecieron otros fármacos que sí actuaban directamente sobre factores de la coagulación específicos, como los ACOD, entre otros, que han ido utilizándose cada vez de forma más amplia en la práctica clínica, debido a las múltiples ventajas que presentan y que ya hemos expuesto anteriormente. Aunque los ACOD siguen teniendo un mejor perfil de seguridad que los AVK, su riesgo hemorrágico no es para nada despreciable. Por esta razón, en la actualidad se están realizando estudios con el objetivo que desarrollar otro tipo de anticoagulantes con un menor riesgo hemorrágico y, por tanto, más seguros. Estos nuevos estudios van encaminados a buscar un mecanismo de acción en la vía intrínseca de la coagulación, que estudian el papel del factor XI y Xia de la coagulación, para así poder prevenir la enfermedad tromboembólica sin riesgo de alterar la hemostasia (203) (204).

3.6 Últimos avances y propuestas de mejora para el manejo del paciente con fibrilación auricular

De esta necesidad de abordaje integral y multidisciplinar de los pacientes que padecen FA nace la estrategia "ABC" (205), que se explica a continuación:

- **Manejo integral de la fibrilación auricular: Estrategia "ABC" (205):**

La estrategia o vía "ABC" (*Atrial fibrillation Better Care*) sobre atención integral de la FA tiene como objetivo optimizar la atención a los/as pacientes con FA en todos y cada uno de los niveles de atención sanitaria, así como también entre las diferentes especialidades (205).

La vía "ABC" consta de 3 secciones:

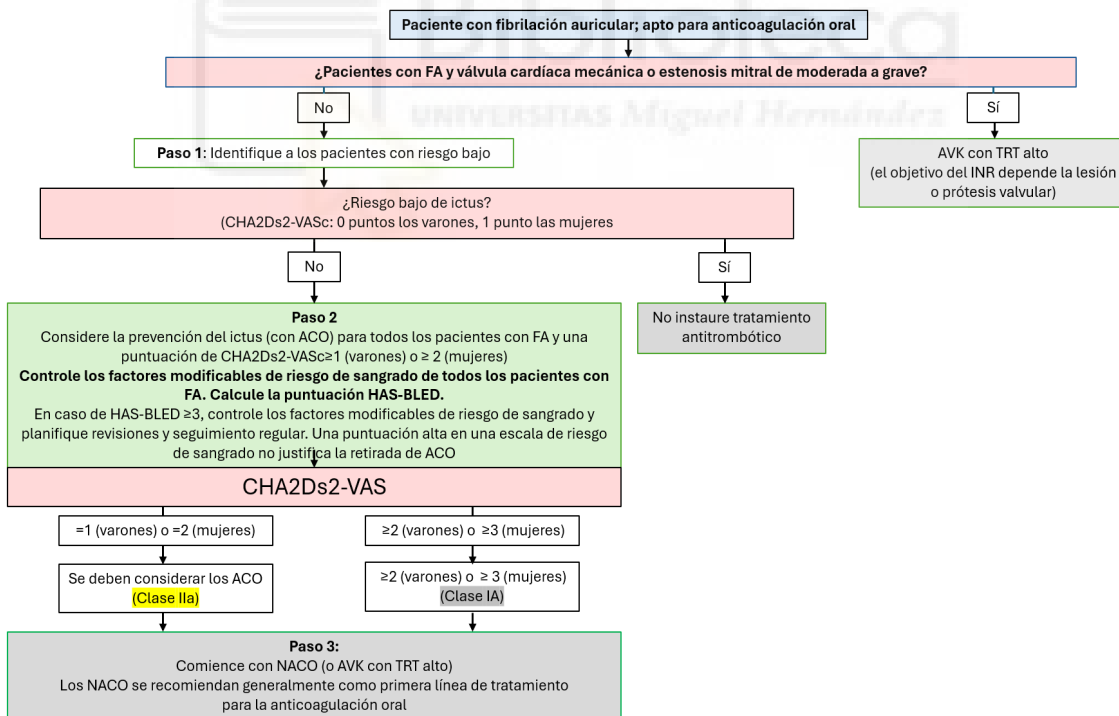
- **Sección «A» anticoagulación/prevenición del ictus:** Esta sección plantea el abordaje de la FA no valvular (sin estenosis mitral grave ni prótesis valvular cardíaca). Evalúa el riesgo de ictus, el riesgo hemorrágico, las contraindicaciones para la

anticoagulación oral, las alternativas terapéuticas en anticoagulación oral para la prevención del ictus.

- **Sección «B» Buen control de síntomas:** Evalúa el control de la frecuencia cardíaca y el control del ritmo cardíaco mediante diferentes tratamientos y técnicas.
- **Sección «C» Control de factores de riesgo cardiovascular y enfermedades concomitantes:** Aborda la detección de dichos factores de riesgo y comorbilidades y el tratamiento de estas, tanto con intervenciones en el estilo de vida, como tratamientos farmacológicos o a través de diversas técnicas.

Esta estrategia ha demostrado, en comparación con la vía de atención estándar, un menor riesgo de muerte por cualquier causa, una menor incidencia de la variable compuesta por ictus/hemorragia mayor/muerte cardiovascular y primera hospitalización (206), unas tasas más bajas de eventos cardiovasculares (207), y unos costes menores derivados de la salud (208).

A continuación, se resume esta estrategia en la **Figura 17:**



*AVK: antivitamina K; TRT: tiempo en rango terapéutico; INR: *International Normalized Ratio*; ACO: anticoagulante oral; FA: fibrilación auricular; NACO: nuevos anticoagulantes orales.

Figura 17: Estrategia “ABC” de manejo integral de la fibrilación auricular, adaptado de la Guía ESC 2020 (51)

En el estudio español FANTASIIA (209), (acrónimo de “*Fibrilación Auricular: influencia del Nivel y Tipo de Anticoagulación Sobre la Incidencia de Ictus y Accidentes hemorrágicos*”), se incluyeron pacientes ambulatorios/as consecutivos diagnosticados/as de FA, y que se encontraban en tratamiento con AVK o con ACOD entre 2013 y 2014. Se evaluó el manejo de la FA a través de la vía de mejor atención de la FA, la estrategia ABC («A», *anticoagulación oral/prevención del ictus*; «B», *buen control de los síntomas*; «C», *control de los factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades*), explicada anteriormente (205), y que aparece en la Guía ESC 2020 (51). En este estudio se observó una falta de adherencia al manejo de atención integrada de la FA, al mismo tiempo que también mostró que la FA tratada según la vía ABC se asoció con una reducción significativa de los eventos adversos durante el seguimiento prolongado de estos/as pacientes, resultados que sugieren el beneficio del enfoque holístico en e integrado en el manejo de la FA.

- **Conocimiento del/la paciente sobre su enfermedad y tratamiento:**

Asimismo, se ha comprobado que es relevante que a los/as pacientes diagnosticados/as de FA se le proporcione información adecuada sobre esta patología, el control de la misma, el manejo requerido y que al mismo tiempo se resuelvan las dudas al respecto cuando sea necesario, ya que esto favorece una comprensión más precisa sobre esta entidad clínica, y de este modo se les puede ayudar a afrontar el nuevo diagnóstico, a reducir sus miedos y angustia y a aumentar su motivación para el autocuidado (210). Existen algunos estudios que inciden en la importancia de conocer y comprender las experiencias de los/as propios/as pacientes para poder desarrollar intervenciones más precisas destinadas a mejorar la calidad de vida de esta población (211).

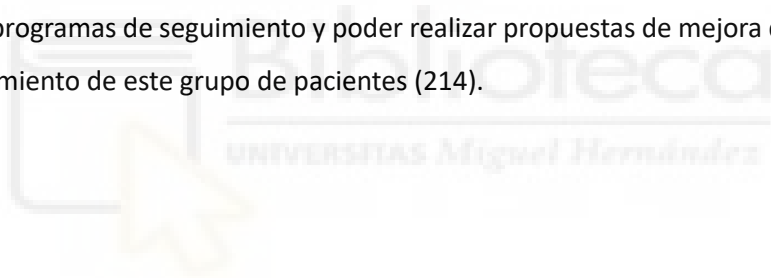
- **Anticoagular o no anticoagular a pacientes con FA y costes asociados:**

Respecto al tratamiento, se ha estudiado el impacto clínico y económico de anticoagular o no anticoagular a una persona con fibrilación auricular no valvular (FANV) en España. En un estudio español al respecto, se ha observado que si se aumenta el tratamiento con ACO en aquellos/as pacientes con FANV que presentan un riesgo cardioembólico medio-alto, se generarían mejores resultados a nivel de la salud de estas personas y se reducirían los costes asociados, y en consecuencia, todo ello fomentaría un uso más eficiente de los recursos sanitarios (212).

- **Colaboración multidisciplinaria en el abordaje de la FA:**

La FA es una patología compleja que precisa un abordaje y colaboración multidisciplinaria por parte de diferentes profesionales de la salud (médicos/as de familia, cardiólogos/as, enfermeros/as, etc.). Este abordaje requiere la estricta colaboración por parte de los/as pacientes y a menudo también de sus familiares cercanos o cuidadores/as para poder para mejorar su salud, optimizar los tratamientos existentes, encontrar alternativas más eficaces y seguras y realizando un correcto seguimiento de cada paciente, así como una correcta formación dirigida a los/as pacientes sobre su enfermedad y sus tratamientos, para mejorar la eficacia, la seguridad y minimizar los riesgos modificables. Para ello, se han creado algoritmos que ayuden tanto en la toma de decisiones en el proceso de detección de la FA, como en la valoración inicial de el/la paciente, como en su tratamiento y en el seguimiento durante el curso de la enfermedad (213).

Además, actualmente se están realizando proyectos de colaboración entre médicos/as, dirigidos a la formación y sensibilización de estos/as profesionales para detectar errores en los programas de seguimiento y poder realizar propuestas de mejora del tratamiento y seguimiento de este grupo de pacientes (214).





4. ADHERENCIA TERAPÉUTICA





4. ADHERENCIA TERAPÉUTICA

4.1 Revisión de la definición de adherencia terapéutica y conceptos relacionados

Existen diversas definiciones del concepto de adherencia terapéutica.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió en el año 2003 el término **adherencia** como:

“El grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario” (215).

Sackett et al. (216) define la adherencia como el grado en el que el comportamiento de una persona (en términos de tomar el fármaco, seguir un tipo de dieta o realizar cambios en su estilo de vida) coincide con las recomendaciones del profesional sanitario.

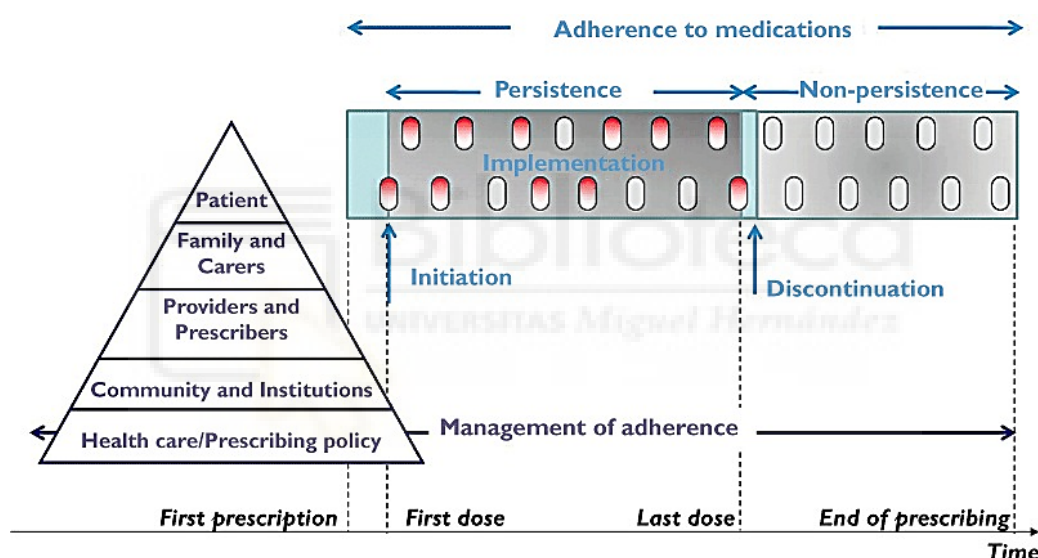
En gran parte de la literatura se habla de adherencia terapéutica y de cumplimiento terapéutico como sinónimos, pero en realidad existe una diferencia importante entre ambos. La adherencia terapéutica precisa del consentimiento de el/la paciente para las recomendaciones que se han establecido, y tanto el/la paciente como el/la profesional de la salud colaboran en la toma de decisiones. En cuanto al término **cumplimiento terapéutico**, este implica una actitud de obediencia por parte de el/la paciente y no de colaboración, pudiendo compararse con una relación paternalista entre profesional de la salud y paciente (217) . Debido a estas diferencias, la tendencia es a utilizar el término adherencia en lugar del término cumplimiento, ya que de esta forma se promueve la participación activa de los/as pacientes en su propia salud (218), aunque por el momento ambos términos todavía siguen utilizándose indistintamente.

Por otra parte, Di Matteo et al. (219) incluye en su definición de adherencia terapéutica la implicación de forma activa, así como la participación y colaboración voluntaria por parte de el/la paciente en la gestión de su propia salud.

En el ámbito de la adherencia terapéutica se incluye un tercer término llamado **persistencia terapéutica**. Este término define el tiempo durante el cual cada paciente toma el tratamiento de forma correcta de forma continuada, durante un periodo específico, desde que lo inicia hasta que lo interrumpe, y de forma más sencilla a veces también se denomina a la persistencia terapéutica como “adherencia continua” (220) (221). Se puede determinar un intervalo de gracia permitido para obtener la medicación. Si el paciente sobrepasa este límite para obtener su

tratamiento se considera al paciente como no persistente. La tasa de adherencia y de persistencia se calcula dividiendo el número de días que el/la paciente ha sido adherente o persistente respectivamente, entre el número de días del periodo de seguimiento (222).

En algunos artículos se recogen otros tres conceptos relacionados con la adherencia terapéutica, que la dividen en tres fases: inicio, implementación e interrupción. El **inicio** ocurre cuando el/la paciente toma la primera dosis de la medicación pautada. La **implementación** recoge el grado en el que el/la paciente toma la medicación tal como se le ha prescrito, desde el inicio hasta la última dosis. Y, por último, la **interrupción o discontinuación** ocurre cuando el/la paciente deja de tomar la medicación por cualquier motivo. A continuación, la **Figura 18** tomada de Vrijens et al. (223), muestra tanto el proceso de adherencia terapéutica como el proceso del manejo de la adherencia:



Vrijens et al. (223) Br J Clin Pharmacol 2012; 73(5) 691-705

Figura 18: Proceso de adherencia terapéutica y proceso de manejo de la adherencia terapéutica

4.2 La falta de adherencia terapéutica, un problema global

Antes de hablar sobre la falta de adherencia terapéutica, es importante repasar las condiciones que algunos autores consideran necesarias para que exista una adecuada adherencia terapéutica. En primer lugar, se necesita la aceptación del tratamiento entre médico/a y paciente, y entre ellos/as debe crearse una relación de colaboración de cara elaborar la estrategia que garantice la adherencia al tratamiento. En segundo lugar, es necesario que cada paciente se adhiera al tratamiento siguiendo todas las indicaciones de su médico/a. En tercer lugar, debe existir una participación y actitud activa de el/la paciente en el cumplimiento, en la que este/a investiga estrategias para asegurar dicha adherencia o cumplimiento. Por último, es

indispensable la voluntad de el/la paciente en las acciones dirigidas a mantener una correcta adherencia (224) (225). Todas estas condiciones se resumen en la **Figura 19**:



Figura 19: Condiciones para una adecuada adherencia terapéutica

El informe de la OMS, además, pone de manifiesto el grave problema existente a nivel mundial relacionado con la adherencia terapéutica.

La falta de adherencia puede ser intencionada o voluntaria en el momento en el que el mismo sujeto decide conscientemente no tomar la medicación que se le ha prescrito. En este caso, la no adherencia intencional podría explicarse teniendo en cuenta la percepción del sujeto, sus creencias entorno a la enfermedad y el tratamiento, así como las preferencias que pueden influir en la motivación para empezar o continuar con el tratamiento pautado (226). Y esta puede ser involuntaria o no intencionada cuando el/la paciente no toma la medicación pautada ya sea por pérdida de autonomía o deterioro cognitivo que le provoca olvidos, por la complejidad de sus tratamientos, o por una falta de hábitos que favorezcan la adherencia (227).

Por otra parte, la falta de adherencia puede ser total, (cuando se abandona por completo el tratamiento), o parcial. La falta de adherencia parcial esporádica se produce cuando el/la paciente olvida algunas dosis, cuando las reduce por miedo a presentar efectos adversos, por no percibir ningún beneficio o por creer que el fármaco es innecesario o excesivo. La falta de adherencia parcial secuencial se produce al suspender el tratamiento durante una fase de

estabilidad a nivel de la enfermedad y reiniciarlo al presentar síntomas, o al tomar la medicación cuando hay programadas citas médicas próximas (228). A continuación, en la **Figura 20**, se esquematiza la clasificación de la falta de adherencia:

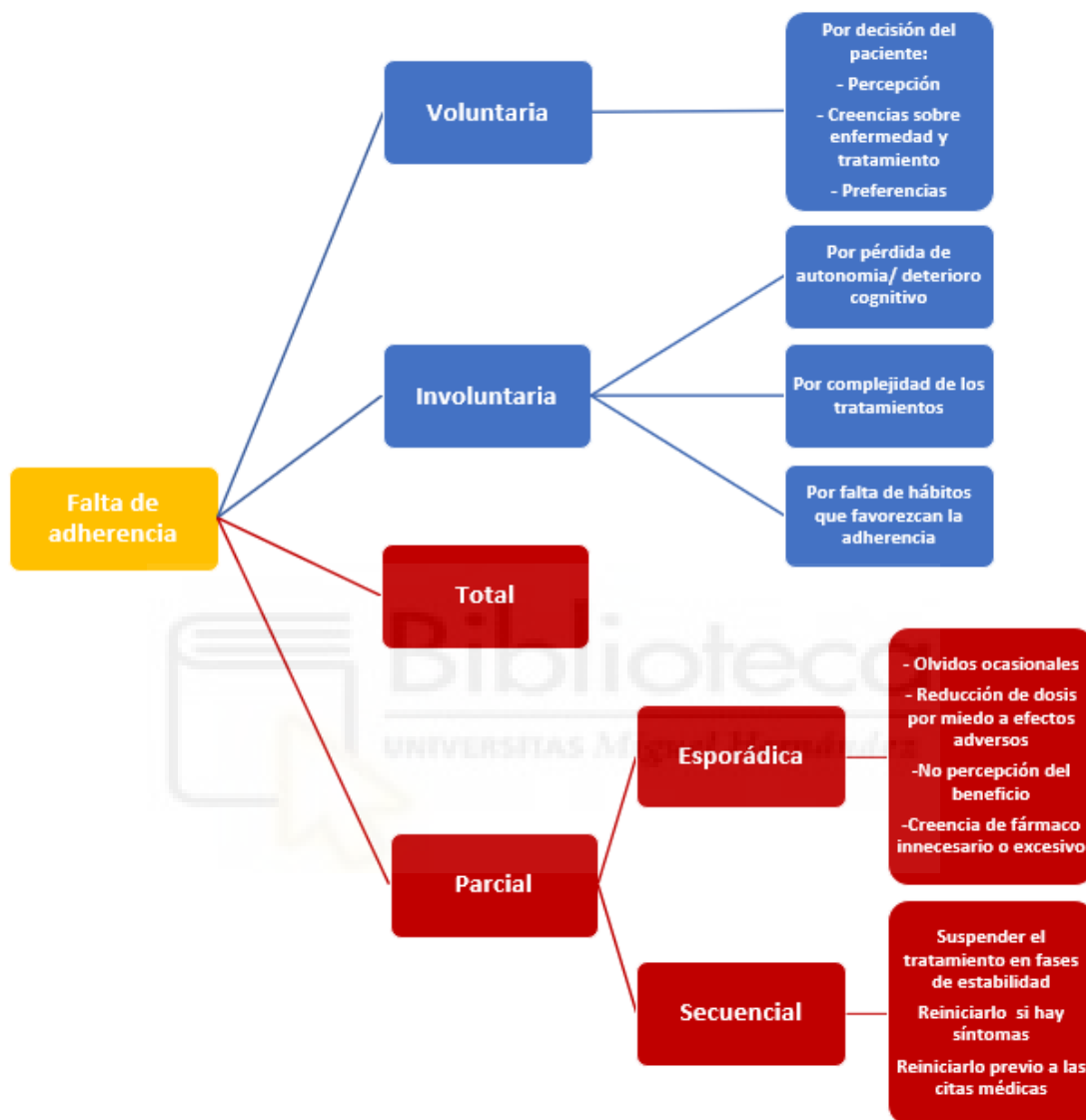


Figura 20: Esquema sobre la clasificación de la falta de adherencia

Numerosas revisiones nos muestran que la adherencia terapéutica de los/as pacientes con enfermedades crónicas en los países desarrollados no supera el 50%, y que este porcentaje se reduce todavía más en los países en vías de desarrollo (220). Esta diferencia parece deberse a las desigualdades en el acceso a la atención sanitaria y a la escasez de recursos destinados a la salud. Este exhaustivo informe de la OMS tiene el objetivo de establecer unas metas claras para mejorar la adherencia terapéutica (229). Para ello, realiza en primer lugar una revisión crítica de la situación actual, de las deficiencias del sistema, donde no se dispone del tiempo suficiente en

la atención médica necesario para poder abordar la adherencia terapéutica de forma correcta ya que prima la atención de una cantidad significativa de pacientes respecto a la atención de calidad. Y aunque el sistema sanitario es una cadena que está formada por múltiples eslabones, este informe va dirigido sobre todo a los gobiernos, políticos/as y administradores/as de la atención sanitaria, que son quienes formulan las políticas sanitarias y tienen en su mano la implantación de cambios y mejoras a todos los niveles. En este informe también se plantea el reparto de responsabilidades relacionadas con la adherencia, ya que, aunque su peso suele recaer en el paciente en su mayor parte, se ha visto que los/as profesionales de la salud y las administraciones ejercen también una gran influencia en ella (215).

Tras analizar revisiones sobre 9 enfermedades crónicas, se han identificado 5 dimensiones de cumplimiento terapéutico: factores socioeconómicos, factores relacionados con el paciente, factores relacionados con el tratamiento, factores relacionados con el sistema sanitario y factores relacionados con la condición del paciente. Sobre ellos, hablaremos más adelante (215).

A lo largo de los años, la ciencia se ha centrado en mejorar progresivamente los tratamientos médicos específicos. Pero se ha observado que trabajar en las intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica podría tener un mayor impacto en la salud de el/la paciente, ya que algunas de estas intervenciones ya han demostrado efectos positivos sobre la salud (230). El informe de la OMS resume el mensaje en cinco puntos claros, expuestos en la **Figura 21** (215):

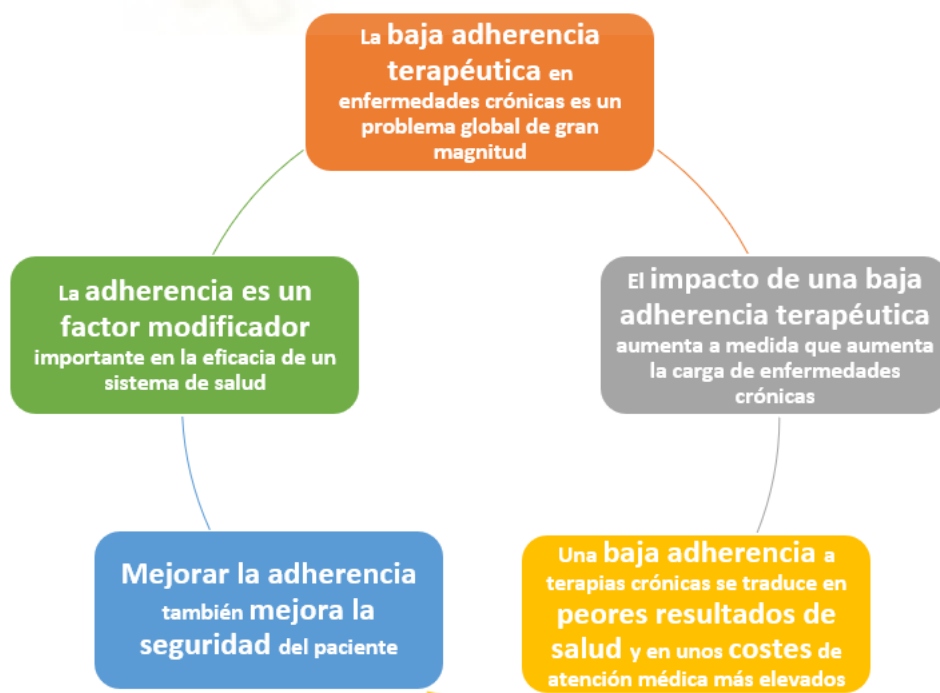


Figura 21: Representación del mensaje de la OMS sobre la baja adherencia terapéutica

Por último, cuando hablamos de adherencia terapéutica, se deben tener en cuenta, no solo la toma correcta de un fármaco, sino también: la propagación y mantenimiento de un programa de tratamiento, la asistencia a las citas de seguimiento recomendadas, la utilización correcta del tratamiento pautado, la aplicación de cambios adecuados recomendados en el estilo de vida, así como también el hecho de evitar conductas no recomendadas o contraindicadas (220).

4.3 Causas de falta de adherencia o incumplimiento terapéutico

Conthe et al. (231) exponen en su estudio que las causas más frecuentes de no adherencia son: los olvidos en la toma del fármaco, la falta de información recibida por parte del personal sanitario sobre su enfermedad o sobre el tratamiento pautado, la complejidad del tratamiento pautado, una relación médico/a-paciente inadecuada, las RAM sufridas por el/la paciente y la ausencia de apoyo sociofamiliar. Además, en relación con la edad, los/as pacientes ancianos tienden a ser los que más fármacos tienen pautados, y este hecho los convierte en más susceptibles a una menor adherencia terapéutica. Por otra parte, hay que mencionar que las causas más frecuentes de una baja adherencia terapéutica pueden variar dependiendo de la enfermedad, así como de las comorbilidades de cada paciente (226) (231).

Los factores que pueden influir en la adherencia terapéutica son diversos, en el estudio de Haynes et al. (232) se identificaron al menos 250 factores relacionados con la adherencia terapéutica. La adherencia se considera un proceso complejo en el que muchos factores suelen estar interrelacionados. Según la OMS se clasifican del siguiente modo (215) (222) (226):

- **Factores socioeconómicos:**
 - Apoyo familiar y social: disponer de un entorno sociofamiliar favorable se suele relacionar con mejor adherencia (233). Por otra parte, problemas de comunicación y/o conflicto en las familias, falta de cuidador/a principal cuando el/la paciente es dependiente, una incorrecta supervisión o el que no haya antecedentes de enfermedad en la familia podrían reducir la adherencia (234).
 - Estigmas sociales respecto a ciertas enfermedades (VIH, tuberculosis, enfermedades mentales) pueden influir negativamente en la adherencia (235) (236).
 - Coste del tratamiento, falta de cobertura sanitaria o clases sociales desfavorecidas se relacionan con una peor adherencia (235).
- **Factores relacionados con el sistema/profesionales sanitarios:**
 - Relación entre profesional sanitario y paciente: tanto la comunicación entre ambos, la confianza de el/la paciente en el/la profesional, la empatía mostrada hacia el/la

paciente y la percepción positiva o negativa de la atención médica recibida pueden determinar una mejor o peor adherencia (235), (236), (237).

- Información recibida sobre el tratamiento o la enfermedad: cuando es insuficiente, puede reducirse la adherencia. Los programas educativos mejoran la adherencia y el control de la enfermedad (238). Se recomienda entregar las instrucciones por escrito y explicarlas de forma clara y concisa a cada paciente cara a cara, evitando un lenguaje demasiado técnico.
- Accesibilidad a la atención sanitaria: las barreras de acceso a la atención médica necesaria pueden influir negativamente en la adherencia (229).
- Tiempos de espera para la atención: si se prolongan puede reducirse la adherencia. La limitación horaria también puede determinar la adherencia (239).
- Desabastecimiento o falta de suministro del fármaco: provoca la interrupción del tratamiento y por tanto la pérdida de adherencia (234).
- Privacidad durante la atención médica: la falta de privacidad en el contexto de atención puede influir negativamente en la adherencia (234).
- Intensificación de la terapia o de pruebas complementarias innecesarias o de riesgo pueden suponer la pérdida de adherencia (215).
- **Factores relacionados con el tratamiento:**
 - Efectos adversos: su presencia puede favorecer la interrupción del tratamiento (234).
 - Pautas posológicas: las pautas más simples como la pauta única diaria favorecen una mejor adherencia que las pautas de múltiples dosis diarias (230).
 - Formas de administración: la necesidad de que la toma del fármaco sea en ayunas, o acompañado de cierto tipo de alimentos, o separado de ciertos fármacos podría reducir la adherencia (240).
 - Formulación del fármaco: sabor de la presentación, tamaño del comprimido, o dificultad para abrir el envase podrían influir negativamente en la adherencia (237).
 - Polimedición: puede reducir la adherencia, ya que aumenta la complejidad y la diversidad de pautas entre los diferentes fármacos (235), (237).
- **Factores relacionados con la enfermedad:**
 - Gravedad de la enfermedad: enfermedades asintomáticas/silentes o con síntomas leves y la mejoría clínica podrían reducir la adherencia. La gravedad o la consciencia de gravedad pueden aumentar la adherencia (226) (237).
 - Enfermedad crónica recurrente y/o recidivante podría influir negativamente en la adherencia (226).

- Impacto sobre la calidad de vida: los/as pacientes con enfermedades que reducen la calidad de vida o la funcionalidad suelen tener una mayor adherencia (237).
- La existencia de comorbilidades asociadas puede reducir la adherencia.
- **Factores relacionados con el paciente:**
 - La edad: los/as pacientes de edad avanzada suelen presentar mayor comorbilidad y tratamientos más complejos, factores que pueden influir negativamente en la adherencia (215).
 - Deterioro cognitivo: dificulta la adherencia favoreciendo los olvidos (230).
 - Conocimiento y comprensión de la enfermedad y del tratamiento: aquellos/as pacientes que no conocen o no entienden bien la enfermedad, la función del tratamiento o su posología podrían presentar peor adherencia (228).
 - Escepticismo, actitudes, creencias de el/la paciente, negación de la enfermedad o creencia en la toxicidad del tratamiento, falta de motivación: son factores que pueden mermar la adherencia (224).
 - Factores psicosociales: trastornos ansioso-depresivos, algunos tipos de personalidad, entre otros, pueden ser barreras para una correcta adherencia (241).

4.4 Consecuencias de la falta de adherencia terapéutica

La falta de adherencia terapéutica es un fenómeno global, pero, aun así, todavía no se ha generalizado su inclusión en las evaluaciones económicas basadas en modelos analíticos de decisiones, por lo que todavía no se tienen en cuenta las diferencias a nivel de adherencia entre los/as pacientes que forman parte de los ensayos clínicos controlados y los/as pacientes reales no controlados/as (228).

Las consecuencias de la falta de adherencia terapéutica/ incumplimiento terapéutico (IT) son diversas, y suelen ser tanto clínicas como económicas, ya que se ha observado que aquellos/as pacientes no adherentes presentan una mayor morbimortalidad que los/as adherentes, y que pueden diferir en tiempo e importancia, según el tipo de fármaco pautado y según la indicación terapéutica (222). Además, la falta de adherencia terapéutica en pacientes con enfermedades crónicas se asocia también con un aumento de los costes médicos, ya que se produce un aumento de las hospitalizaciones, de las visitas a los centros de salud, de pruebas diagnósticas solicitadas y de cambios o intensificación de los tratamientos (216) (242).

Hay que tener en cuenta que se requiere una comprensión correcta y concreta del tipo de IT para poder conocer plenamente las consecuencias clínicas y económicas de la falta de

adherencia. Por otra parte, para poder conocer los beneficios reales de un fármaco es necesario que exista una correcta adherencia terapéutica, de lo contrario no sería posible determinar la efectividad de dicho fármaco. No hay que olvidar que la falta de adherencia terapéutica no siempre tiene el mismo impacto en la salud de el/la paciente. Este impacto suele depender de 3 factores correlacionados: las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco, la enfermedad tratada y el tipo de IT (243).

Entre los tipos de IT destacan dos situaciones: el hecho de no llegar a empezar el tratamiento o bien que el tratamiento sea interrumpido una vez iniciado. En el primer caso, las consecuencias serían parecidas a las producidas por el curso natural de la enfermedad, y en el segundo caso, las consecuencias dependerían de las características de la enfermedad, como la gravedad de esta, su cronicidad, sus síntomas y su pronóstico, y también dependerían del fármaco y de sus propiedades. Por esta razón, entre otras, es importante disponer de metodologías apropiadas para integrar los conceptos de IT y falta de persistencia terapéutica en las evaluaciones farmacoeconómicas (244). En algunos estudios se ha observado que cuando se incluyen estos conceptos, suele existir una falta de rigor metodológico y de consistencia en las definiciones que suele limitar la utilidad de estas evaluaciones (245), y por ello es necesario trabajar en estas metodologías.

A continuación, en la **Tabla 24**, se resumen brevemente las principales consecuencias de la falta de adherencia terapéutica:

Tabla 24: Resumen de las principales consecuencias de la falta de adherencia terapéutica

Consecuencias clínicas	Consecuencias económicas
Peores resultados en salud (aumento de la morbilidad y mortalidad)	Aumento de los costes por: <ul style="list-style-type: none"> - Aumento de hospitalizaciones - Aumento de visitas a centros ambulatorios y urgencias
Falta de efectividad del fármaco	Cambios en la prescripción/intensificación del tratamiento
	Aumento del número de pruebas diagnósticas más invasivas

4.5 Estrategias dirigidas a mejorar la adherencia terapéutica

Existen diferentes tipos de estrategias cuyo objetivo es mejorar la adherencia terapéutica. Dependiendo de los factores relacionados con la falta de adherencia, estas estrategias pueden ser técnicas, educativas, conductuales, dirigidas a mejorar el apoyo sociofamiliar de el/la

paciente, o estrategias dirigidas tanto a el/la profesional sanitario, administración e industria farmacéutica. A continuación, las explicamos más detalladamente (222).

Las **estrategias técnicas** buscan simplificar la pauta posológica reduciendo el número de dosis diarias, así como también reduciendo el número de fármacos con combinaciones de fármacos a dosis fijas o con formulaciones de liberación controlada, entre otras.

Las **estrategias educativas** favorecen la comprensión de la enfermedad y del tratamiento favoreciendo una actitud más positiva de el/la paciente. Comprenden educación individualizada y grupal, mediante información transmitida vía oral en consulta, farmacia o en el domicilio de el/la paciente, así como también vía audiovisual, escrita, telefónica o mediante correo electrónico.

Las **estrategias conductuales** buscan desarrollar las habilidades de el/la paciente, recompensarlo/la por los objetivos obtenidos, creando asociaciones de la toma con una actividad habitual, apoyando a el/la paciente ofreciendo recordatorios, sistemas de dosificación y de monitorización del tratamiento que favorezcan la adherencia.

Las **estrategias sociofamiliares** favorecen la adherencia a través de un buen soporte social, tanto a través de la implicación de familiares y cuidadores/as con herramientas como la terapia y apoyo familiar, mediante grupos de apoyo, así como también con programas de ayuda en domicilio o de ayudas económicas para el tratamiento.

Las **estrategias dirigidas a la administración y a los/as profesionales** sanitarios buscan ayudar a estos/as ofreciéndoles programas educacionales para mejorar la comunicación con el/la paciente, ya que un gran número de médicos/as reconoce la falta de habilidades de comunicación necesarias para ofrecer un correcto asesoramiento a la población. Estas estrategias tienen el objetivo de proporcionar el conocimiento a el/la profesional sanitario, proporcionarle herramientas para optimizar el razonamiento y la toma de decisiones, y finalmente para actuar junto con su paciente mediante una buena comunicación y atención al mismo, y favoreciendo su participación activa en el proceso (246). Otro objetivo de las estrategias dirigidas a los sistemas sanitarios consiste en mejorar la ineficiencia que existe en la prestación y organización de los servicios. Esta ineficiencia viene condicionada, según Horne et al. (247), por las elevadas tasas de IT, ya que estas obstaculizan la correcta valoración de las preferencias y necesidades de los/as pacientes. Por esta razón, es necesario mejorar las intervenciones dirigidas a aumentar la adherencia, ya que estas podrían tener un mayor impacto en la salud de los/as pacientes que cualquier optimización en los tratamientos específicos en sí.

En este grupo también se incluyen las estrategias dirigidas a la industria farmacéutica, cuyo objetivo es la investigación y desarrollo de alternativas terapéuticas que simplifiquen posología o administración del fármaco, entre otros.

A continuación, en la **Tabla 25** se resumen los tipos de estrategia y sus objetivos generales:

Tabla 25: Resumen de las estrategias dirigidas a mejorar la adherencia terapéutica

Tipos de estrategia	Objetivos
Técnicas	-Simplificar la pauta posológica -Reducir el número de fármacos
Educativas	-Favorecer la comprensión de la enfermedad y del tratamiento -Favorecer una actitud más positiva de el/la paciente. -Educación individualizada y grupal
Conductuales	-Desarrollar las habilidades de el/la paciente -Apoyar y recompensar a el/la paciente por los objetivos obtenidos - Crear asociaciones de la toma con una actividad habitual
Sociofamiliares	-Implicar a familiares y cuidadores con herramientas como la terapia y apoyo familiar
Administrativas	<u>A la Administración y profesionales de la salud:</u> -Programas educacionales sobre habilidades de comunicación para profesionales -Proporcionar herramientas a los/as profesionales para optimizar el razonamiento y la toma de decisiones -Mejorar la ineficiencia en la prestación y organización de los servicios <u>A la Industria farmacéutica:</u> -Investigación y desarrollo de alternativas terapéuticas que favorezcan la adherencia

A menudo, se precisa implementar más de una estrategia para mejorar la adherencia terapéutica, por lo que es común que se realicen intervenciones combinadas de las estrategias arriba indicadas (248), (249).

4.6 Particularidades de la adherencia terapéutica en anticoagulación oral

4.6.1 Revisión de la epidemiología sobre adherencia en anticoagulantes orales

Algunos estudios muestran que la adherencia de los/as pacientes con FANV para anticoagulantes orales se encuentra alrededor de un 66%, y que un 33% aproximadamente presentan una baja adherencia (250). Y como ya hemos comentado anteriormente, una baja adherencia, así como

una baja persistencia en la toma del tratamiento se relacionan con peores resultados terapéuticos y con un mayor riesgo de ictus o embolismo sistémico (251).

Se han realizado numerosos estudios a nivel mundial sobre el nivel de adherencia en la toma de anticoagulantes orales en pacientes con FA, y muchos de ellos muestran una adherencia subóptima al tratamiento ACO. A continuación, se resumen los resultados de algunos de estos estudios en la **Tabla 26**:

Tabla 26: Resumen de los resultados de diferentes estudios de adherencia a anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular

Estudios de adherencia en anticoagulación oral	Resultados
Davis et al. (252) Año 2005	-50% de los pacientes mostraron una buena adherencia a ACO -Una correcta adherencia se relacionó con buen control del tratamiento ACO
Kimmel et al (253) Año 2007	-Los/as pacientes tratados con Warfarina (cuya pauta de tratamiento es variable según el INR) tienen gran dificultad para mantener una correcta adherencia, y esta baja adherencia tiene un efecto significativo en el control de la anticoagulación
Castellucci et al. (254) Año 2015	-Adherencia a AVK del 56.2% -Adherencia a ACOD del 57.1% -Como factores predictores de adherencia indican la edad, sexo femenino, el uso de otros fármacos y la jubilación
Yao et al. (255). Año 2016	-El 47.5% de los/as pacientes tratados con ACOD presentaron una PDC del 80% -El 40.2% de los pacientes tratados con Warfarina presentaron una PDC del 80%
Obamiro et al. (256) Año 2018	-Aproximadamente el 50% de los pacientes con FA encuestados manifestaron una adherencia baja o media a los ACO, sobre todo en pacientes menores de 65 años
Ozaki et al. (250) Año 2020	-Se observó una adherencia y persistencia subóptimas para ACOD. -1 de cada 3 pacientes fue adherente <80% del tiempo. -La baja adherencia a ACOD se asoció a peores resultados clínicos
Shani et al. (257) Año 2021	-Pacientes en tratamiento con ACOD mostraron una tasa de adherencia mayor del 80% -Pacientes en tratamiento con Warfarina presentaron una tasa de adherencia del 55.8%

*ACO: anticoagulantes orales; PDC: Proporción de días cubiertos; INR: International Normalized Ratio; AVK: antivitamina K; ACOD: anticoagulantes orales directos

4.6.2 Factores relacionados con una baja adherencia en anticoagulación oral

Para intentar explicar las posibles causas de la baja adherencia a anticoagulantes orales se han realizado estudios en los que se relaciona el grado de conocimiento de la enfermedad y del

tratamiento con el grado de adherencia terapéutica. En el caso de un estudio japonés (258), se ha observado que un bajo conocimiento y comprensión de la fibrilación auricular y del tratamiento ACO se relaciona con una peor adherencia terapéutica en pacientes mayores de 75 años; y a la inversa, un mayor conocimiento de la enfermedad y del tratamiento se relaciona con una mejor adherencia en estos/as pacientes. En este estudio también se ha observado que los/as pacientes de edad avanzada podrían estar predispuestos a una peor adherencia que los pacientes más jóvenes, en relación probablemente con el deterioro físico y cognitivo relacionado con la edad, la dificultad para comprender su enfermedad, así como la función del tratamiento y su posología. Además, muchos de estos/as pacientes presentan comorbilidades y están polimedicados/as, siendo esto una clara dificultad añadida para comprender sus patologías y para una correcta adherencia terapéutica. Hay estudios en los que la presencia de factores de riesgo, una peor calidad de vida o un menor apoyo sociofamiliar condicionan una mayor tasa de IT (259).

Además, como hemos dicho anteriormente, el tratamiento ACO tiene una función sobre todo preventiva, por lo que el/la paciente no nota ninguna mejoría ni percibe alivio sintomático alguno al tomarlo. Este factor, asociado a una falta de comprensión de la enfermedad y del tratamiento podría contribuir a una baja adherencia a la terapia ACO, ya que, la persona no comprende su enfermedad, los riesgos y la función del tratamiento, no comprenderá tampoco por qué ha de tomarlo (260) (261). Por esta razón es necesario, no solo trabajar en mejorar los fármacos y sus pautas y desarrollar nuevos fármacos, sino educar a la población en su salud y en sus enfermedades crónicas, así como hacer partícipe a cada persona de forma activa en su terapia y seguimiento (262) (263).

4.6.3 Consecuencias de una baja adherencia a anticoagulantes orales

Una baja adherencia terapéutica, así como también una falta de persistencia en la toma del tratamiento anticoagulante se relacionan con peores resultados terapéuticos y con un mayor riesgo de ictus o embolismo sistémico debidos a la ineficacia terapéutica por la toma incorrecta del tratamiento (251), a la vez que puede aumentar tanto el riesgo hemorrágico relacionado con el efecto anticoagulante del fármaco (264).

Además, algunos estudios han mostrado que aquellos/as pacientes con una baja comprensión de la fibrilación auricular presentaban una mayor incidencia de ictus/eventos embólicos sistémicos, y que la incidencia de muerte por todas las causas también aumentó en el grupo con menor comprensión de la FA (265),(266).

Se ha visto que cuando la adherencia para anticoagulantes orales supera el 90% se produce una optimización de la efectividad y seguridad del tratamiento anticoagulante (265). Pero de momento, como ya hemos mencionado, diversos estudios muestran que la adherencia de los pacientes con FANV para anticoagulantes orales se encuentra alrededor de un 66%, por lo que un 33% aproximadamente presentan una baja adherencia (250).

4.6.4 Posibles intervenciones ante una baja adherencia terapéutica

Teniendo en cuenta la gran importancia de una correcta adherencia terapéutica, tal y como ya hemos explicado anteriormente, se necesitan herramientas para evaluarla de la forma más precisa posible, así como también estrategias, tanto para mejorarla en los casos en los que la adherencia sea baja como para prevenirla en pacientes adherentes o en aquellos/as que se dispongan a iniciar un tratamiento.

Entre las recomendaciones generales propuestas para abordar el incumplimiento terapéutico se encuentran:

- La integración de las intervenciones en la práctica clínica
- El abordaje tanto de la prevención como del tratamiento del incumplimiento terapéutico, incluyendo en estas actuaciones, tanto a los/as pacientes no adherentes como a los/as adherentes.
- La implicación de diferentes profesionales
- El recordatorio de que el incumplimiento incluye: la no asistencia a citas o la no participación en actividades preventivas.
- La individualización de la intervención
- El fortalecimiento de la relación entre profesional sanitario y paciente
- Evitar la culpabilización enfocada a el/la paciente
- La valoración de la adherencia terapéutica como un medio en lugar de como un fin

Por otra parte, se recogen diferentes tipos de intervenciones dirigidas al abordaje de la falta de adherencia terapéutica, como son: las intervenciones dirigidas a simplificar el tratamiento, las informativas, las de refuerzo conductual, las basadas en la dinámica de grupos o las que actúan mediante el apoyo familiar y/o social, siendo siempre más recomendable la combinación de intervenciones (227) (267).

Por último, diversas sociedades científicas han realizado algunas propuestas dirigidas al abordaje de la falta de adherencia terapéutica, entre las que se encuentran: la promoción de la relación

médico-paciente, la formación de los/as pacientes en su enfermedad y tratamiento, aumentar la implicación del paciente en su tratamiento mediante la formación, motivación e incentivándolos/as, simplificar el tratamiento en medida de lo posible, entregar siempre la información por escrito, involucrar a familiares y cuidadores/as en el proceso, evaluar periódicamente la adherencia, reforzar los controles dirigidos a cada paciente, concretar metas periódicas o utilizar mecanismos de recordatorio.

4.6.5 Revisión sobre estrategias sociofamiliares para mejorar la adherencia a anticoagulantes orales

En primer lugar, en anticoagulación oral, es importante determinar de forma correcta qué tipo de ACO sería más adecuado para cada paciente (AVK vs ACOD), teniendo en cuenta factores relacionados con el/la propio/a paciente, con sus comorbilidades, con el resto de sus tratamientos o con la presencia o ausencia de apoyo sociofamiliar, entre otros, ya que estos podrían beneficiarse de una mejoría en la adherencia, en la eficacia y en los riesgos tanto tromboembólicos como hemorrágicos (268).

En diversos estudios se ha demostrado la importancia de que cada paciente conozca en qué consiste su enfermedad, los riesgos que esta conlleva, el objetivo del tratamiento, el funcionamiento de este, la pauta posológica y las posibles consecuencias de no tomar el tratamiento de forma correcta, ya que se ha observado que mejorar el conocimiento y comprensión de la enfermedad y del tratamiento podría mejorar la adherencia de forma importante (260). Actualmente se están estudiando diferentes estrategias para mejorar todos estos aspectos (151) (263).

Por otra parte, es importante que las personas dependientes en la toma de tratamientos tengan una persona cuidadora principal, que sea responsable de su tratamiento para poder contrarrestar los problemas de adherencia que podrían presentar de no tener apoyo (269). Para poder asegurar la correcta adherencia hay que proporcionar a los/as familiares o cuidadores/as conocimientos sobre la enfermedad y el tratamiento, ya que esto mejoraría la eficacia del tratamiento y la prevención de posibles complicaciones (270).

4.7 Herramientas de medición de adherencia terapéutica en enfermedades crónicas

Ya hemos hablado de la gran importancia de una correcta adherencia terapéutica en el control de las enfermedades crónicas y en la prevención de complicaciones derivadas de las mismas (231). Por esta razón, es indispensable disponer de herramientas de medición de la adherencia

para poder optimizar los tratamientos, detectando dificultades en el cumplimiento del paciente, y desarrollando estrategias de mejora (271).

En cuanto a las técnicas disponibles para evaluar la adherencia terapéutica, podemos clasificarlas en técnicas objetivas, que se clasifican en técnicas directas e indirectas, y técnicas subjetivas, que se resumen en la **Figura 22**, y que se explicarán a continuación (271) (272):

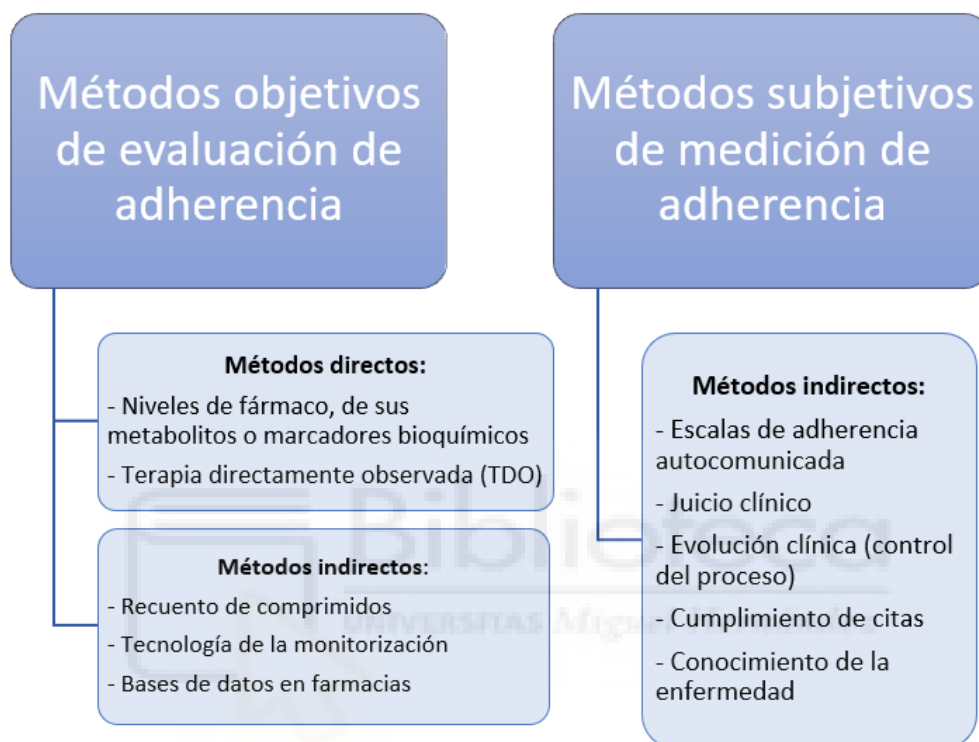


Figura 22: Clasificación de los principales métodos de evaluación de adherencia terapéutica

4.7.1 Métodos objetivos directos

Los métodos objetivos directos determinan los niveles de fármaco en alguno de los fluidos corporales (sangre, sudor, orina, etc.). La determinación puede a través del mismo fármaco, de sus metabolitos derivados o de marcadores bioquímicos específicos (271).

La mayor ventaja de esta técnica es su precisión y fiabilidad. Por otra parte, las técnicas directas ofrecen algunas desventajas que las hacen técnicas poco útiles para el uso diario en la práctica clínica. Las principales desventajas de estas técnicas son: su elevado coste, la necesidad de disponer de una infraestructura técnica, y el inconveniente de que un resultado adecuado solamente garantiza el cumplimiento correcto relacionado con las últimas dosis previas a la determinación (227), ya que, mediante esta técnica, por ejemplo, un/a paciente no adherente que solo toma la medicación los días previos a la consulta médica se consideraría adherente sin

serlo. Por otra parte, existen diferencias en el metabolismo y la vida media, como ocurre en el caso de los psicofármacos, en los que las determinaciones plasmáticas solo servirían para comprobar si el/la paciente ha tomado el fármaco o no, pero no serían útiles para determinar si la dosis tomada ha sido la adecuada (272).

4.7.2 Métodos objetivos indirectos

En cuanto a los métodos objetivos indirectos, evalúan el nivel de adherencia teniendo en consideración la situación de el/la paciente, las circunstancias relacionadas con la toma del tratamiento y también con el nivel de control de la enfermedad (272).

Estas tienen la ventaja de ser técnicas más sencillas y adecuadas para su utilización en la práctica clínica diaria, tienen un bajo coste, son prácticas y cómodas y reflejan la conducta de el/la paciente, pero presentan la desventaja de tener peores niveles de fiabilidad y precisión, y pueden sobreestimar el grado de adherencia (273). A continuación, se explican algunas de las técnicas indirectas más utilizadas. Dado su bajo nivel de fiabilidad y precisión, se recomienda combinar varios de estos métodos de forma reglada para aumentar el grado tanto de fiabilidad como de precisión (271).

- **Recuento de comprimidos:**

Entre todas las técnicas indirectas el recuento de comprimidos (RC) o conteo de comprimidos es considerado como el método más fiable, por lo que se utiliza como referencia o “patrón oro” en múltiples estudios de validación de otros métodos de medición de adherencia terapéutica (273). Se considera un método sencillo, aunque puede volverse más complejo en aquellos tratamientos en los que la pauta es variable, como en el caso de los anticoagulantes orales clásicos o AVK.

Este se calcula mediante una fórmula que indica el porcentaje de comprimidos tomados respecto al total de prescritos. El recuento se realiza determinando los comprimidos que faltan en el envase, comparándose con el número de comprimidos prescritos y teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde el inicio del envase (273).

Número total de comprimidos presumiblemente consumidos

$$RC = \frac{\text{Número total de comprimidos que debía haber consumido}}{\text{Número total de comprimidos presumiblemente consumidos}} \times 100$$

Número total de comprimidos que debía haber consumido

Se considera una correcta adherencia cuando este porcentaje oscila entre el 80% y el 110%. Si el número de comprimidos sobrantes excede el pautado se considera una baja adherencia terapéutica. En cambio, un número de comprimidos sobrante igual o menor al previsto podría indicar o bien una incorrecta adherencia terapéutica o bien que el/la paciente ha podido extraviar algún envase o blíster. También existe la posibilidad de que se hayan desechado comprimidos, por lo que se considera que este método podría infravalorar de alguna manera una baja adherencia o sobreestimar una correcta adherencia. También se podría sobreestimar la adherencia si el paciente desecha comprimidos al conocer que se va a realizar el recuento, pareciendo así adherente. Una forma de poder aumentar la fiabilidad del recuento de comprimidos sería que el paciente desconociera el motivo de la medición, o si se realizara en el mismo domicilio, o a través de dispositivos electrónicos diseñados para este fin (227) (272).

- **Tecnología de la monitorización:**

En la actualidad existen dispositivos electrónicos que analizan el momento de apertura y cierre del pastillero por parte de el/la paciente, estimando el tiempo específico de dosis. También son capaces de identificar los patrones de uso de los tratamientos pautados y calculan las tasas de adherencia. El mayor inconveniente de este método es el elevado coste y la dificultad de uso, por lo que su indicación suele limitarse a ensayos clínicos o estudios de investigación (272) (274).

- **Bases de datos compartidas:**

Esta técnica se basa en el registro electrónico de dispensación farmacéutica de medicamentos o receta electrónica. Con el avance de los sistemas y programas de historia clínica electrónica, existe conexión entre las plataformas de prescripción médica utilizada por los/as médicos/as y las plataformas de dispensación de las farmacias. En ellos se indica si el paciente ha retirado el número de envases prescritos, o si ha retirado más o menos envases de los prescritos, orientando sobre la adherencia, aunque no libre de sesgos (257) (275).

La principal ventaja consiste en que tanto médicos/as como farmacéuticos/as pueden detectar problemas de adherencia de los/as paciente, pudiendo realizar intervenciones para mejorar dicha adherencia (276). Un buen ejemplo observado durante la realización del estudio objeto de esta tesis es que el/la médico responsable de el/la paciente puede detectar en la consulta si este ha retirado todos los envases prescritos, o por el contrario ha retirado más o menos de los que debería, de forma que se le podría preguntar al

paciente por los motivos por los que no ha retirado la medicación tal y como la tiene prescrita, pudiendo obtener información indirectamente sobre la adherencia y persistencia terapéutica, detectar posibles efectos adversos farmacológicos, o falta de conocimiento sobre la indicación del fármaco, factores que podrían ser la causa de que el/la paciente haya dejado de tomar la medicación, mejorando así la atención médica y optimizando el seguimiento y tratamiento del paciente.

El inconveniente principal de esta técnica es que el hecho de retirar la medicación de farmacia no asegura que el/la paciente la esté tomando correctamente. Esto ocurre, por ejemplo, durante la dispensación a pacientes de edad avanzada que toman múltiples fármacos en su día a día, que a menudo retiran toda la medicación que se les ofrece, pero en realidad no siempre la toman y la acumulan en casa por no tener clara su indicación, entre otras cosas. Otro inconveniente de la receta electrónica es la no despreciable tasa de incidencias que se producen en la dispensación del fármaco, dependientes de factores diversos. Estas incidencias suponen un trastorno para el/la paciente que no puede, en ocasiones, retirar la medicación necesaria que asegura la correcta adherencia, y por tanto puede afectar negativamente a la adherencia del paciente (276).

4.7.3 Métodos subjetivos indirectos

Las técnicas subjetivas se basan en la valoración de la conducta de los/as pacientes. También evalúan el nivel conocimiento sobre su enfermedad y su tratamiento. Su mayor inconveniente es la baja fiabilidad de la técnica. Su mayor ventaja es que son técnicas sencillas y económicas y que sirven para estimar el grado de adherencia en condiciones reales, por lo que, por tanto, pueden usarse en la práctica clínica habitual. La información se obtiene, o bien, a partir de el/la propio/a paciente, o de su cuidador/a principal, o bien de el/la profesional de la salud responsable de cada paciente. Esta técnica suele sobreestimar la adherencia y tiene un bajo valor predictivo negativo, ya que al compararlo con otras técnicas de evaluación de adherencia se ha visto que muchos/as pacientes no dicen la verdad o mienten. Por otra parte, estas técnicas tienen un alto valor predictivo positivo cuando la persona confiesa ser mala cumplidora.

Entre estos métodos se encuentran los cuestionarios o escalas, las técnicas de entrevista, el juicio del médico y la impresión clínica (273).

- **Escalas de adherencia autocomunicada:**

Esta técnica se basa en plantear a el/la paciente una serie de preguntas directamente relacionadas con la toma del tratamiento que tiene pautado, y se realiza mediante cuestionarios. Existen múltiples cuestionarios entre los que se debe escoger de forma cuidadosa según la enfermedad de cada paciente y según la información que se quiera evaluar. El modo en que se realizan las preguntas es de gran importancia, por lo que debe haber consenso, ya que la forma de preguntar puede condicionar la validez y la fiabilidad de las respuestas.

Recientemente se ha realizado una revisión sistemática sobre los cuestionarios validados de adherencia a la medicación y factores asociados en pacientes crónicos (277). Dichos cuestionarios los explicamos a continuación:

- **Escala Morisky de adherencia terapéutica de 8 ítems o “8-item Morisky Medication Adherence Scale” o MMAS-8 (Tabla 27):**

Evalúa la conducta en la toma de medicamentos y detecta barreras para la correcta adherencia. Utiliza una escala de respuesta dicotómica en los 7 primeros ítems y una escala Likert de 5 puntos para el último ítem (de nunca a todo el tiempo). Inicialmente se validó en inglés para HTA (278) y posteriormente se ha validado en español para pacientes psiquiátricos (279). Se realizó la validación para pacientes con DM pero sus propiedades psicométricas no eran adecuadas para evaluar la adherencia en los pacientes diabéticos (280).

Tabla 27: Ítems de la MMAS-8 en español (278)

ÍTEMS DE LA MMAS-8 EN ESPAÑOL
A veces, ¿se le olvida tomar la medicación?
En las últimas 2 semanas, ¿hubo algún día en el que se le olvidó tomar la medicación?
¿Alguna vez redujo la dosis o no tomó la medicación sin hablar antes con su médico porque se sentía mal al tomarla?
Cuando se va de viaje, ¿se le olvida llevar la medicación?
¿Se tomó la medicación ayer?
Cuando tiene buen control del tratamiento/enfermedad, ¿deja de tomarlo?
Tomar la medicación todos los días es un inconveniente para algunas personas, ¿alguna vez le ha molestado tener que tomar la medicación?
¿Con qué frecuencia tiene dificultad para acordarse de tomar la medicación?

○ **Cuestionario ARMS (Tabla 28):**

Esta escala evalúa la adherencia en pacientes con pluripatología en enfermedades crónicas. Analiza diferentes dimensiones de la adherencia (toma correcta de los medicamentos, reabastecimiento de medicamentos a tiempo), también es capaz de detectar las barreras de cada paciente, y por tanto permite considerar posibles intervenciones de forma individualizada. Contiene 12 preguntas. Cuanto menor es la puntuación obtenida, mayor se considera la adherencia. Las respuestas tienen una puntuación de 1-4 (nunca/algunas veces/casi siempre/siempre) según una escala tipo Likert de 4 puntos. Está validada en inglés para enfermedad coronaria (281) y se ha realizado una adaptación a una versión en español de la escala (282). En el estudio de validación de esta escala para enfermedades crónicas, se compararon los resultados obtenidos con los resultados obtenidos con la escala MMAS-8, obteniéndose una correlación significativa entre ambas escalas (281).

Tabla 28: Ítems del cuestionario ARMS en español (282)

Responda a las preguntas con una de las siguientes respuestas: Nunca/ algunas veces/ casi siempre/ siempre:
¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas?
¿Con qué frecuencia decide no tomar sus medicinas?
¿Con qué frecuencia olvida recoger de la farmacia las medicinas que le han recetado?
¿Con qué frecuencia se queda sin medicinas?
¿Con qué frecuencia se salta una dosis de su medicación antes de ir al médico?
¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mejor?
¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mal?
¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas por descuido?
¿Con qué frecuencia cambia la dosis de su medicación y la adapta a sus necesidades? (por ejemplo, cuando se toma más o menos pastillas de las que debería)
¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas cuando debe tomarlas más de una vez al día?
¿Con qué frecuencia retrasa ir a recoger sus medicinas de la farmacia porque cuestan demasiado dinero?
¿Con qué frecuencia planifica recoger de la farmacia sus medicinas antes de que se le acaben?

○ **“Brief Medication Questionnaire” o BMQ (Tabla 29):**

Este cuestionario breve sobre la medicación evalúa el comportamiento de el/la paciente hacia la toma de su tratamiento y explora las posibles barreras que puedan reducir la adherencia terapéutica, dirigido sobre todo a pacientes que toman múltiples tratamientos. Se compone de tres secciones. La primera analiza el régimen

terapéutico. Consta de nueve ítems sobre la toma del tratamiento de el/la paciente en la semana previa. La segunda sección explora las creencias mediante dos preguntas acerca de los efectos del fármaco y de las molestias que ocasiona a el/la paciente. La tercera sección valora las dificultades para recordar la toma del fármaco. Su único inconveniente es que requiere de más tiempo para su cumplimentación. Entre sus principales ventajas destacan: que explora también tipos de no adherencia, que es sencillo y que podría cumplimentarse por parte de el/la propio/a paciente. Además, permite explorar posibles intervenciones para mejorar la adherencia. Se ha validado en inglés para pacientes con HTA (283).

Tabla 29: Adaptación de “Brief Medication Questionnaire” o BMQ HTA (283)

1.What medications do you currently take for your blood pressure? List drugs here	Drug 1	Drug 2
2.How does your doctor want you to take this drug?	1 every day 2 as needed 3 don't know	1 every day 2 as needed 3 don't know
3.How is this drug supposed to help you? (Circle all that apply)	1 get rid of the water 2 lower my pressure 3 prevent a stroke 4 prevent heart problem 5 relieve headaches 6 other _____ 7 don't know	1 get rid of the water 2 lower my pressure 3 prevent a stroke 4 prevent heart problem 5 relieve headaches 6 other _____ 7 don't know
4.In the past week... a. how many days did you use this drug? ____ b. how many times a day did you use it? ____ c. how much did you use each time? ____ d. how many times did you miss taking it? ____ (if none circle '0')	0 1 2 3 4 5 6 7 days 0 1 2 3 time(s) a day 0 ½ 1 2 3 pill(s) 0 1 2 3 4 5 6 7 time(s)	0 1 2 3 4 5 6 7 days 0 1 2 3 time(s) a day 0 ½ 1 2 3 pill(s) 0 1 2 3 4 5 6 7 time(s)
5.How well does this drug work for you?	0 not at all well 1 moderately well 2 very well 3 don't know	0 not at all well 1 moderately well 2 very well 3 don't know
6.Does this drug bother you in any way?	0 No 1 Yes	0 No 1 Yes
7.What kinds of concerns or problems are you having with it? If none, write '0'		
8.How much difficulty are you having in each area?	None A little A lot	None A little A lot
a. It is hard to remember all the doses	0 1 2	0 1 2
b. It is hard to pay for this drug	0 1 2	0 1 2
c. It is hard to get my refill on time	0 1 2	0 1 2
d. I still get unwanted side effects from this drug	0 1 2	0 1 2
e. I worry about the long-term effects of this drug	0 1 2	0 1 2
f. This drug causes other concerns or problems	0 1 2	0 1 2
9. Have you had any of the following problems in the past 30 days? Check all that apply to you.		
<input type="checkbox"/> Dizziness	<input type="checkbox"/> Feeling depressed	<input type="checkbox"/> Numb/ tingling hands
<input type="checkbox"/> Headaches	<input type="checkbox"/> Frequent thirst	<input type="checkbox"/> Leg pain or swelling
<input type="checkbox"/> Shortness of breath	<input type="checkbox"/> Frequent urination	<input type="checkbox"/> Leg cramps
<input type="checkbox"/> Feeling tired	<input type="checkbox"/> Dry mouth	<input type="checkbox"/> Cold hands or feet
<input type="checkbox"/> Thumping /racing heart	<input type="checkbox"/> Loss of taste	<input type="checkbox"/> Difficulty breathing
<input type="checkbox"/> Feel weak when I stand	<input type="checkbox"/> Blurry vision	<input type="checkbox"/> Dry, hacking cough
		<input type="checkbox"/> Less interest in sex
		<input type="checkbox"/> Unable to get erection
		<input type="checkbox"/> Difficulty sleeping
		<input type="checkbox"/> Rash or hives
		<input type="checkbox"/> Constipation
		<input type="checkbox"/> Diarrhea

○ **“The Beliefs about Medicines Questionnaire” o test BAMQ (Tabla 30):**

En este cuestionario, Horne et al. (284) analizan las creencias y preocupaciones de los/as pacientes sobre su tratamiento, con el objetivo de evaluar su influencia sobre la adherencia terapéutica. Consta de dos apartados. En el primero, (BMQ-general), se evalúan las creencias sobre la medicación de forma general y se compone de 8 ítems. Incluye los factores relacionados con los factores de abuso y daño. En el segundo, (BMQ-específico), se valoran las opiniones de el/la paciente sobre su propio tratamiento y se compone de 10 ítems. Engloba dos subescalas, una sobre la necesidad percibida de la medicación, y otra sobre la preocupación acerca de las consecuencias del tratamiento. La sección específica puede utilizarse en cualquier enfermedad y en cualquier tratamiento. Se utiliza una escala Likert de 5 puntos (1= totalmente en desacuerdo; 5=totalmente de acuerdo). Los dos apartados pueden usarse por separado o combinados. En cuanto a la puntuación, se ha relacionado una mayor puntuación en el apartado “necesidad” con una mejor adherencia, a diferencia de una mayor puntuación en el apartado preocupación” que se ha relacionado con una menor adherencia. Esta escala se validó en un primer momento en inglés para personas asmáticas, diabéticas, psiquiátricas y hospitalizadas (284). Posteriormente también se validó en inglés para pacientes con cáncer de mama (285). Actualmente también se dispone de una versión adaptada al español validada para pacientes con HTA y DM (286), asma (287), problemas de salud mental (288), y enfermedad inflamatoria intestinal (289).

Tabla 30: Ítems de la versión en español de “The Beliefs about Medicines Questionnaire” o test BAMQ (286) (287) (288)(289)

ÍTEMS BMQ-GENERAL	
Abuso:	Daño:
Los médicos utilizan demasiados medicamentos	La gente que toma medicamentos debería dejar su tratamiento durante algún tiempo de vez en cuando.
Los médicos confían demasiado en los medicamentos	La mayoría de los medicamentos crean adicción.
Si los médicos tuvieran más tiempo para los pacientes necesitarían menos medicamentos	Los remedios naturales son más seguros que los medicamentos.
	Los medicamentos hacen más mal que bien.
	Todos los medicamentos son venenos (tóxicos).

ÍTEMS BMQ-ESPECÍFICO	
Necesidad:	Preocupación:
Actualmente mi salud depende de [medicación].	Me preocupa tener que tomar [medicación].
Mi vida sería imposible sin [medicación].	A veces me preocupo por los efectos a largo plazo de [medicación].
Sin [medicación] estaría muy enfermo/a.	[medicación] es/son un misterio para mí.
En el futuro mi salud dependerá de [medicación].	[medicación] trastorna/n mi vida.
[medicación] impide que mi [enfermedad] empeore.	A veces me preocupo por si llego a ser demasiado dependiente de [medicación].

○ **“The Medication Adherence Report Scale” (MARS) (Tabla 31):**

Esta escala informativa de cumplimiento de la medicación es un cuestionario de cumplimiento autocomunicado. Evalúa la no adherencia intencional y no intencional. Está dirigido a pacientes que padecen enfermedades crónicas. Utiliza una escala de respuesta Likert 5 de 5 puntos. Fue validada para pacientes con esquizofrenia por Thomson et al. (290) , aunque posteriormente se han utilizado otras versiones de la escala en otras enfermedades crónicas como la versión de 10 ítems en asma, o la versión de 5 ítems de Chan et al. (291) para HTA, DM y asma.

Tabla 31: Ítems de “The Medication Adherence Report Scale” (MARS) en español para asma (291)

Ítems de “The Medication Adherence Report Scale” (MARS) en español para asma	
¿Olvida alguna vez tomar la medicación?	No es natural para mi mente y cuerpo estar controlado por la medicación.
¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?	Mi pensamiento está más claro si tomo la medicación.
Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?	Tomando la medicación, prevengo ponerme enfermo.
Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?	Me noto raro, como un zombi, con la medicación.
Tomó la medicación solo cuando me encuentro mal.	La medicación hace que me note cansado y lento.

○ **“The Simplified Medication Adherence Questionnaire” (SMAQ) (Tabla 32):**

Esta escala breve y sencilla evalúa el hábito en la adherencia terapéutica. Consta de 6 ítems, 4 de ellos con respuesta dicotómica (sí/no) y los 2 restantes con diferentes escalas. Se validó en un primer momento en español para pacientes con VIH en tratamiento antirretroviral (292), y posteriormente también se validó para pacientes con trasplante renal en tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, entre otros (293).

Tabla 32: Ítems de “The Simplified Medication Adherence Questionnaire” en español (SMAQ) (292)

Ítems de “The Simplified Medication Adherence Questionnaire” en español (SMAQ)	
¿Alguna vez olvida tomar la medicación?	¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?
¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?	En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?
¿Alguna vez deja de tomar los fármacos si se siente mal?	Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?

○ **“The Adherence Barriers Questionnaire” (ABQ) (Tabla 33):**

Este cuestionario evalúa tanto la adherencia terapéutica como las barreras de el/la paciente al respecto. Explora las barreras intencionales, las no intencionales, y las relacionadas con la medicación, así como el sistema de atención médica. Consta de 14 ítems. Utiliza una escala de respuesta Likert de 4 puntos (de muy de acuerdo, a muy en desacuerdo). Se validó inicialmente en alemán para fibrilación auricular (294), y posteriormente se validó en inglés para pacientes con VIH en tratamiento antirretroviral (295). Aunque se trata de una escala útil, su mayor inconveniente es que se necesita un mayor tiempo para cumplimentarlo que otros cuestionarios más breves.

Tabla 33: Ítems de “The Adherence Barriers Questionnaire” en inglés (ABQ)

Ítems de “The Adherence Barriers Questionnaire” en inglés (ABQ)
“I fully understand what my doctor, nurse or the people at my pharmacy have explained to me so far”.
“I can mention the names of my medicines and their scope without hesitation”.
“I trust my doctor and agree to my therapy plan together with him”.
“My medications help me only if I take them absolutely regularly as recommended”.
“Medicines are all poisonous. You should avoid taking medicines at all if possible”.
“I feel basically healthy. Therefore, I am sometimes unsure whether I really have to take my medicines daily”.
“I take my medicines every day automatically at a fixed time or on fixed occasions”.
“I feel that co-payments for medicines are a great burden”.
“I frequently forget things on an everyday basis”.
“Generally, I often feel bad, and sometimes I feel discouraged and depressed”.
“I frequently have problems taking my medications or it is too difficult for me to keep on the accompanying conditions of the medication intake”.
“I frequently have problems taking my medications or it is too difficult for me to keep on the accompanying conditions of the medication intake”.
“I have to overcome obstacles to y healthcare”.
“I really would need help on an everyday basis (and particularly related to my treatment with medicines). But I do not get any help”.
“I am really frightened of the side effects of my medicines”.
“In case I already noticed or in case I would notice side effects related to my medicines: I have talked or would talk to my doctor about them as soon as possible”.
“In case I already noticed or in case I would notice side effects related to my medicines: I have stopped/would stop my medication or took/would take less of them”

○ **“The Adherence Starts with Knowledge Scale” (ASK-20) (Tabla 34):**

Esta escala evalúa la adherencia terapéutica, así como también las barreras del paciente para conseguir una correcta adherencia. En cuanto a las dimensiones que explora se encuentran: las creencias del paciente, tanto positivas como negativas acerca de la toma del medicamento, el conocer y conseguir metas de salud, el estado de ánimo deprimido, olvidos, problemas cognitivos, barreras físicas, barreras financieras, falta de eficacia o efectos adversos de los fármacos y comunicación con el equipo de salud. Consta de 20 ítems, con una escala de respuesta Likert de 5 puntos (de muy de acuerdo, a muy en desacuerdo). Se ha validado en inglés para asma, DM y depresión. Su mayor inconveniente es su longitud, ya que requiere más tiempo para su cumplimentación (296). A continuación, hablaremos de la versión abreviada de esta escala.

Tabla 34: Ítems de “The Adherence Starts with Knowledge Scale” en inglés (ASK-20) (296)

BARRIER ITEMS (ASK 20)
I just forget to take my medicines some of the time.
I run out of my medicine because I don't get refills on time.
My use of alcohol gets in the way of taking my medicines.
I worry about how medicine will affect my sexual health.
I sometimes forget things that are important to me.
I have felt sad, down, or blue during the past month.
I feel confident that each one of my medicines will help me.
I know if I am reaching my health goals.
I have someone whom I can call with questions about my medicines.
I understand my doctor's/nurse's instructions about the medicines I take.
My doctor/nurse and I work together to make decisions.
I am able to read and understand pill bottle labels.
Taking medicines more than once a day is inconvenient.
I have to take too many medicines a day.
It is hard for me to swallow the pills I have to take.
BEHAVIOUR ITEMS (ASK 20)
Have you taken a medicine, more or less often than prescribed?
Have you skipped or stopped taking a medicine because you didn't think it was working?
Have you skipped or stopped taking a medicine because it made you feel bad?
Have you skipped, stopped, not refilled, or taken less medicine because of the cost?
Have you not had medicine with you when it was time to take it?

○ **“The Adherence Starts with Knowledge Scale” (ASK-12) (Tabla 35)**

Esta versión abreviada de la escala ASK-20 evalúa tanto la adherencia terapéutica como las barreras que puede presentar el/la paciente para conseguir una adherencia adecuada. Explora la conducta, creencias sobre la salud, y olvidos o inconvenientes. Consta de 12 ítems y utiliza una escala de respuesta Likert de 5 puntos (de muy de acuerdo, a muy en desacuerdo). Se ha validado en inglés para asma, DM e insuficiencia cardíaca congestiva (297).

Tabla 35: Ítems de “The Adherence Starts with Knowledge Scale” (ASK-12) en inglés (297)

INCONVENIENCE/FORGETFULNESS:
I just forget to take my medicines some of the time.
I run out of my medicine because I don't get refills on time.
Taking medicines more than once a day is inconvenient.
TREATMENT BELIEFS:
I feel confident that each one of my medicines will help me.
I know I am reaching my health goals.
I have someone I can call with questions about my medicines.
My doctor/nurse and I work together to make decisions.
BEHAVIOUR:
Have you taken a medicine more or less often than prescribed?
Have you skipped or stopped taking a medicine because you didn't think it was working?
Have you skipped or stopped taking a medicine because it made you feel bad?
Have you skipped, stopped, not refilled, or taken less medicine because of the cost?
Have you not had medicine with you when it was time to take it?

○ **“The Medication Adherence Questionnaire” (MAQ) (Tabla 36):**

Este cuestionario evalúa la adherencia. En este caso, es el profesional quien lo administra. Consta de 4 ítems, con una escala de respuesta dicotómica (sí/no). Se validó en un principio en inglés para pacientes con HTA (298), y posteriormente también en español para estos pacientes (271). Se trata de una escala atractiva para la práctica clínica habitual debido a su brevedad. Por otro lado, presenta el inconveniente de que no profundiza en la valoración de las barreras, ya que analiza solo el comportamiento en cuanto a la adherencia, y por tanto, sus resultados son más limitados (277).

Tabla 36: Ítems de “The Medication Adherence Questionnaire” (MAQ) en español (271) (277)

FACTOR 1: INCUMPLIMIENTO INVOLUNTARIO
¿Alguna vez se olvida de tomar su medicamento?
¿A veces es descuidado al tomar sus medicamentos
FACTOR 2: INCUMPLIMIENTO INTENCIONAL:
Cuando se siente mejor, ¿deja de tomar su medicamento algunas veces?
A veces, si se siente peor cuando toma el medicamento, ¿deja de tomarlo?

- **“Medication Adherence Reasons Scale” (MAR-Scale) (Tabla 37):** Esta escala evalúa las razones para la falta de adherencia terapéutica o no adherencia. Explora los problemas prácticos de no ser adherente, los problemas relacionados con los olvidos, la creencia en no necesidad y las preocupaciones relacionadas con la toma del medicamento. Consta de 20 ítems, con una escala de respuesta de 8 puntos (0-7 días por semana). Un ítem evalúa la frecuencia global de la falta de adherencia, mientras que los 19 restantes evalúan razones que los pacientes suelen mencionar frecuentemente para explicar su falta de adherencia a la medicación. Se validó en inglés para pacientes con hipercolesterolemia y diagnosticados de asma (299), y posteriormente también se ha validado en inglés para pacientes con 17 enfermedades (300). Se trata de una escala cuya longitud hace que se precise más tiempo para su administración.

Tabla 37: Ítems de la “Medication Adherence Reasons Scale” (MAR-Scale) en inglés

Ítems de la “Medication Adherence Reasons Scale” (MAR-Scale)
Simply missed the medicine.
Skip the medicine to see if it is still needed.
Missed the medicine because of busy schedule/change in routine.
Don't think that I need the medicine anymore.
Did not have money to pay for the medicine.
Side-effects from the medicine.
Forgetfulness due to cognitive issues.
Concerned about long-term effects from the medicine.
Do not consider taking the medicine as a high priority in my daily routine.
Concerned about possible side-effects from the medicine.
Don't think the medicine is working for me.
Trouble managing all the medicines I have to take.
Not comfortable taking it for personal reasons.
Not comfortable taking it for social reasons.
Missed the medicine because the pharmacy was out of this medicine/out of refills/mail order did not arrive on time.
Difficulty swallowing the medicine or inhaling the medicine.
Missed the medicine because I didn't have a way to get to the pharmacy/provider.
Difficulty opening the container.
Not sure how to take this medicine.

- **“Medication Practical Barriers to Adherence Questionnaire” (MPRAQ) (Tabla 38):**
Esta escala evalúa tanto las barreras prácticas, como las diferencias de barreras perceptuales. En cuanto a las barreras prácticas explora: las dificultades físicas para la toma del fármaco, los requisitos complejos de administración y las barreras con el suministro de medicamentos. Consta de 15 ítems, con una escala de respuesta Likert de 5 puntos (de muy de acuerdo, a muy en desacuerdo). Se ha validado en inglés para la población general y con diferentes enfermedades (301). Debido a su longitud, se requiere más tiempo para completarlo que otros cuestionarios.

Tabla 38: Ítems de “Medication Practical Barriers to Adherence Questionnaire” (MPRAQ) en inglés (301)

Ítems de “Medication Practical Barriers to Adherence Questionnaire” (MPRAQ)
This medicine is very difficult to take (e.g. swallow/inhale/inject etc.).
The number of times I have to take this medication every day is difficult for me.
The total number of medicines I need to take every day sometimes stop me from taking them as prescribed.
It is difficult to remember to take this medication.
I am sometimes too busy to take this medication.
The instructions for this medication make it very difficult for me to use it as prescribed (e.g. taking with food, or at a specific time).
The extra monitoring and tests linked to this medication (e.g. blood tests) gets in the way of me using this medication as prescribed.
I am uncertain about how to use this medication (including what it is for).
My medicine is very difficult to take.
I find it difficult to get a new supply of medicines when I run out.
Cost sometimes stops me from taking my medication as prescribed (e.g. insurance, cost of medication).
I have trouble opening my medication containers
The taste of this medication sometimes stops me from taking it.
The shape of this medication sometimes stops me from taking it.
The size of this medication sometimes stops me from taking it.

- **“Self-Efficacy for Appropriate Medication use Scale” (SEAMS) (Tabla 39):**
Esta escala evalúa las barreras para la correcta adherencia, así como también la autoeficacia en el manejo de las enfermedades crónicas, ya que considera que la capacidad de el/la paciente para tomar los medicamentos es un determinante de adherencia de gran importancia. Consta de 13 ítems, por lo que se precisa de tiempo para poder completarlo, presenta una escala de respuesta Likert de 3 puntos (de nada confiado a muy confiado). Se validó inicialmente en inglés para la enfermedad

coronaria (302) y posteriormente también se ha validado para otras condiciones crónicas. Además, esta escala también ha sido traducida al español y validada para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (303).

Tabla 39: Ítems de “Self-Efficacy for Appropriate Medication use Scale” (SEAMS) en español (303).

Ítems de “Self-Efficacy for Appropriate Medication use Scale” (SEAMS)
Cuando usted toma varios medicamentos diferentes cada día.
Cuando usted toma medicamentos más de una vez al día.
Cuando usted está lejos de casa.
Cuando usted tiene planeado un día ocupado.
Cuando le causan algunos efectos secundarios.
Cuando nadie le recuerda tomar su medicamento.
Cuando el horario al tomar el medicamento no es conveniente.
Cuando su rutina normal se estropea.
Cuando usted no está seguro de cómo tomar el medicamento.
Cuando usted no está seguro en qué horario del día debe tomar el medicamento.
Cuando usted se siente enfermo (como tener un resfriado o gripe).
Cuando usted consigue un repuesto de sus medicamentos viejos y algunas de las píldoras se ven diferentes.
Cuando su médico le cambia sus medicamentos.

Existen otros cuestionarios de evaluación de adherencia terapéutica que se han utilizado en la práctica clínica:

- **Test de Haynes-Sackett (Figura 23):**

Se trata de un cuestionario de cumplimiento autocomunicado. El cuestionario se introduce mediante la frase: *“La mayoría de los pacientes tienen dificultades en tomar todos sus comprimidos”*, que favorece un ambiente de confianza y comprensión de las posibles dificultades que pueda tener el/la paciente para la toma de la medicación, evitando el juicio y favoreciendo que este responda con sinceridad. La siguiente pregunta es: *“¿tiene usted dificultades en tomar sus comprimidos?”*. Si la respuesta a esta pregunta es afirmativa, se considera a este/a paciente como no adherente. Por otra parte, cuando la respuesta es negativa, al no poder descartarse la falta de adherencia, se insistirá con las preguntas: *“¿cómo los toma?, ¿todos los días, muchos días algunos días, pocos días o rara vez?”*. La última pregunta tiene la función de evaluar la respuesta de la persona entrevistada, *“Muchas personas tienen dificultad en seguir los tratamientos, ¿por qué no nos comenta cómo le va a usted?”*. En el caso de que el/la

paciente afirme tener dificultades en alguna de las cuestiones, se le considera como no adherente (304).

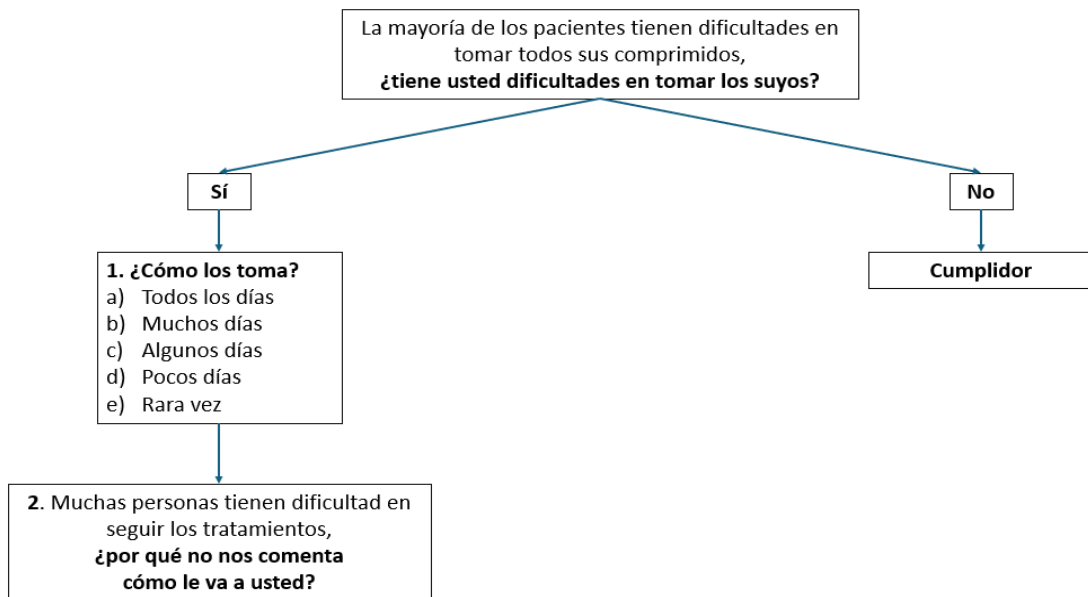


Figura 23: Representación del Test de Haynes-Sackett (304)

○ **“Drug Attitude Inventory” (DAI) (Tabla 40):**

Se trata de un cuestionario autocomunicado. Se creó para evaluar la adherencia terapéutica en Psiquiatría. Evalúa tanto las actitudes como las creencias relacionadas con la medicación. En principio constaba de 30 ítems (DAI-30) (305), pero su versión de 10 ítems (DAI-10) es más utilizada en la práctica clínica por su mayor brevedad. En la versión DAI-10, 6 de sus ítems están formulados en sentido positivo y los 4 restantes en negativo. Las respuestas se clasifican en verdaderas o falsas. Las respuestas correctas puntúan +1 punto y las incorrectas -1 punto, por lo que la puntuación final va de -10 a +10 puntos. Cuanto mayor es la puntuación final, se considera que la actitud de el/la paciente es más positiva respecto al tratamiento psiquiátrico (271).

Tabla 40: Ítems de “Drug Attitude Inventory” (DAI-10) en español (271)

Ítems de “Drug Attitude Inventory” (DAI-10)	
Para mí, lo bueno de la medicación supera lo malo.	Tomo la medicación solo cuando estoy enfermo/a.
Me siento raro/a (como un zombi) con la medicación.	Me siento más normal con la medicación.
Tomo la medicación por decisión propia.	Es antinatural para mi cuerpo y mente estar controlado/a por medicación.
La medicación hace que me sienta más relajado/a.	Mis pensamientos son más claros con la medicación.
La medicación hace que me sienta más cansado/a.	Por estar con medicación, puedo prevenir estar enfermo.
<i>(Nota: Las frases únicamente se refieren a la medicación psiquiátrica que toma el paciente en el momento de contestar el test).</i>	

○ **“Hill-Bone Compliance Scale” (Tabla 41):**

Esta escala se ha utilizado en pacientes con HTA. Evalúa las barreras relacionadas con la adherencia terapéutica, así como el comportamiento de estos/as pacientes en relación con tres aspectos de su tratamiento antihipertensivo. Estos aspectos comprenden: la ingesta de sodio, la toma de la medicación y el seguimiento de las visitas médicas. Consta de 14 ítems, con una escala de respuesta Likert de 4 puntos (de nunca a siempre) (306).

Tabla 41: Ítems de Hill-Bone Compliance Scale en español (306)

Ítems de Hill-Bone Compliance Scale
¿Con qué frecuencia se le olvida tomar su medicación antihipertensiva?
¿Con qué frecuencia decide no tomar su medicación antihipertensiva?
¿Con qué frecuencia ingiere comida salada?
¿Con qué frecuencia añade sal o hierbas aromáticas a su comida antes de ingerirla?
¿Con qué frecuencia come comida rápida?
¿Con qué frecuencia coge la siguiente visita antes de salir del centro médico?
¿Con qué frecuencia no acude a las citas programadas?
¿Con qué frecuencia sale del dispensario sin obtener su medicación prescrita?
¿Con qué frecuencia se queda sin medicación?
¿Con qué frecuencia se salta su medicación antihipertensiva durante 1 o 3 días antes de acudir a la visita?
¿Con qué frecuencia se olvida de tomar su medicación antihipertensiva cuando se encuentra bien?
¿Con qué frecuencia se olvida de tomar su medicación antihipertensiva cuando se encuentra mal?
¿Con qué frecuencia toma la medicación antihipertensiva de otra persona?
¿Con qué frecuencia se olvida de tomar su medicación antihipertensiva cuando se preocupa menos de ello?

- **Juicio clínico:**

Esta técnica se basa en la opinión de el/la profesional sanitario/a sobre el grado de adherencia de un/a paciente, y esta opinión viene determinada por el grado de conocimiento que tiene el/la profesional acerca de sus pacientes. En este caso, los resultados en las validaciones no suelen ser favorables, ya que generalmente subestiman una baja adherencia (307).

- **Evolución clínica (control del proceso):**

Esta técnica se basa en la premisa de que el/la paciente con mal control de su enfermedad probablemente tendrá una baja adherencia terapéutica, ya que en caso de ser adherente debería tener un mejor control de la enfermedad. El grado de validez de esta técnica es bajo, ya que tiende a sobreestimar la baja adherencia (227).

- **Cumplimiento de citas:**

Esta técnica parte de la premisa de que el/la paciente que acude a sus citas de seguimiento se preocupa por su salud, y por tanto debería tener una correcta adherencia, y viceversa. Los resultados de validación son desfavorables, ya que tiende a subestimar la baja adherencia (227).

- **Conocimiento de la enfermedad:**

Este método se basa en la relación entre el conocimiento que pueda tener el/la paciente sobre su enfermedad y su tratamiento y una correcta adherencia terapéutica, y viceversa. Un ejemplo de este método es el cuestionario de Batalla, que explicamos a continuación.

- **Test de Batalla o test de conocimiento del paciente sobre la enfermedad (Tabla 42):** según este cuestionario, cuanto mayor es el conocimiento por parte de el/la paciente de su enfermedad, mayor es la adherencia. Aunque se creó para evaluar la adherencia en pacientes hipertensos/as, se han creado otras adaptaciones para otras enfermedades crónicas. Consta de 3 preguntas y si el/la paciente falla en la respuesta en alguna de ellas, se le considera como no adherente (308). Los resultados de la validación muestran una aceptable sensibilidad y una baja especificidad. Esta técnica tiende a sobreestimar la adherencia (227).

Tabla 42: Ítems del Test de Batalla o test de conocimiento del paciente sobre la enfermedad en español (308)

Ítems del Test de Batalla o test de conocimiento del paciente sobre la enfermedad
¿Es la hipertensión una enfermedad para toda la vida?
¿Se puede controlar con dieta y medicación?
Cite dos o más órganos que pueden dañarse por tener la presión arterial elevada.

4.8 Herramientas de medición de adherencia terapéutica utilizadas en anticoagulación oral (ventajas e inconvenientes)

A continuación, se exponen algunas de las herramientas utilizadas más frecuentemente para la medición de la adherencia terapéutica en anticoagulantes orales:

- **La escala Morisky- Green-Levine de 4 ítems (MGL) (298):**

Creada en 1986, ha sido utilizada para la evaluación de la adherencia en el tratamiento anticoagulante oral (309) (310) (311), entre otros. Esta escala está integrada en la historia clínica de la Comunidad Valenciana, por lo que es fácilmente accesible por parte de médicos/as y enfermeros/as en su práctica clínica diaria.

- **“8-item Morisky Medication Adherence Scale” o MMAS-8:**

Se trata de una versión posterior a la MGL. Esta escala de 8 ítems se creó en 2008. En su día demostró, en comparación con la MGL de 4 ítems, mejores propiedades psicométricas (278), aunque actualmente este artículo ha sido retirado tras haber sido nuevamente revisado .

La escala MMAS-8 de adherencia terapéutica se sigue utilizando hoy en día para la evaluación de adherencia de los/as pacientes en tratamiento ACO y a continuación exponemos algunos ejemplos de los estudios donde se ha utilizado en este campo:

- En el estudio de **Mayet et al.** (312) realizado en Arabia Saudí se evaluó la adherencia al tratamiento con Warfarina mediante la escala MMAS-8, y además se evaluó la relación entre el grado de adherencia obtenido mediante la escala con el grado de control de INR. En este estudio no se encontró relación entre una correcta adherencia y un buen control de INR en pacientes tratados con Warfarina.
- En cambio, en el estudio de **Ahmed et al.** (313) realizado en Libia en 2021, en el que se también se evaluaron, entre otros aspectos, la adherencia terapéutica y el TRT como indicador de control del INR, se observó una correlación positiva, estadísticamente significativa entre ambos.

- El estudio de **Ni et al.** (261) realizado en China, evaluó la adherencia a anticoagulantes orales tras el reemplazo de una válvula cardíaca mecánica mediante la escala de Morisky et al. (278), (331), (332), la MMAS-8, teniendo en cuenta factores como la creencia de el/la paciente en la medicación y el conocimiento sobre el mismo. Este estudio concluyó que los/as pacientes presentaban una baja adherencia y que sería recomendable mejorar el conocimiento y las creencias de estos/as sobre la medicación.
- Por otra parte, el estudio de **Hayat et al.** (314), realizado en Suecia, evaluó la adherencia terapéutica a ACOD mediante la escala MMAS-8, a la vez que evaluó la tasa de hemorragias menores asociadas a los ACOD. El estudio concluyó que existe una baja adherencia de los pacientes al tratamiento con ACOD, pero se observó de forma independiente que los pacientes con alto riesgo de sufrir ictus en tratamiento con Rivaroxabán presentaron una adherencia adecuada.
- **La escala ARMS:**
Ha sido utilizada en otros estudios, como en el realizado por **Solano et al.** (315) en Colombia, para evaluar la adherencia terapéutica al tratamiento ACO en pacientes del servicio de Hematología de un hospital colombiano. En este estudio además de evaluar la adherencia, se identificaron algunas barreras relacionadas con el suministro del fármaco y otras barreras relacionadas con el/la paciente. Estos hallazgos podrían contribuir al desarrollo de nuevas estrategias dirigidas a la educación de la población y a la mejora de los sistemas de dispensación del fármaco.
- **“Anticoagulation Knowledge Tool”:**
El estudio de **Rolls et al.** (263), además de evaluar la adherencia terapéutica de el/la paciente a anticoagulantes orales, evalúa el conocimiento sobre anticoagulación mediante la “Anticoagulation Knowledge Tool” y el nivel de alfabetización en salud. Los resultados de este estudio mostraron correlaciones significativas entre el nivel de alfabetización en salud, el nivel de conocimiento de los ACO y la adherencia terapéutica, por lo que los/as profesionales deberían tenerlo en cuenta en los/as pacientes que puedan precisar este tratamiento.
- **Dispensación electrónica:**
En el estudio israelí realizado por **Shani et al.** a (257), se evaluó la adherencia a los anticoagulantes orales en pacientes con FANV mediante el método de dispensación electrónica. Se observó una tasa de adherencia mayor del 80% para ACOD y de un 55,8% para Warfarina. Teniendo en cuenta las limitaciones de este método que ya hemos comentado anteriormente, destacamos que podría sobreestimarse la tasa de

adherencia, ya que la dispensación o retirada del medicamento no asegura la toma de este por parte de el/la paciente. Por otra parte, la pauta posológica de los AVK es variable en función de los resultados de INR en los controles sucesivos, por lo que es muy difícil prescribir el número exacto de comprimidos que necesita cada paciente y que varía tras cada control, por lo que esto afectaría a la proporción de medicación retirada, y que es pautada de forma aproximada.

4.9 Fundamentos de las escalas de adherencia terapéutica

Una escala o cuestionario de adherencia terapéutica es un instrumento diseñado para cuantificar la adherencia a los medicamentos o tratamientos, y entre los objetivos principales se encuentra el llegar a convertirse en una herramienta universal. La adherencia es un fenómeno, en principio, difícil de medir, y uno de los métodos más utilizados para evaluarla son los cuestionarios o escalas. Al igual que otro tipo de escalas, las escalas de adherencia se basan en la psicofísica y la psicometría.

Por una parte, **la psicofísica** nos permite cuantificar de forma aproximada la percepción del paciente sobre su adherencia terapéutica, estableciendo analogías para poder así trasladar este fenómeno a un sistema numérico más fácil de medir.

Por otra parte, **la psicometría** estudia si existe adecuación entre la escala y su objetivo (que en este caso es evaluar la adherencia terapéutica), y al mismo tiempo estudiar la calidad de esta medida.

Para poder construir y validar una escala es indispensable conocer aquello que queremos medir (la adherencia), tener conocimientos suficientes sobre estadística y ser capaz de aplicarla a través de programas informáticos para obtener la máxima información posible.

Para poder garantizar la adecuación de la escala, esta debe cumplir los siguientes criterios:

- La escala debe tener validez de contenido, es decir, debe ser **teóricamente justificable**, siendo capaz de medir el problema de salud que se pretende medir, y también debe ser **intuitivamente razonable**.
- Debe ser un instrumento **válido**, es decir, capaz de medir aquello que se pretende medir y no otros aspectos.
- Debe ser **preciso, fiable**, con el mínimo error posible en la medida.
- Debe ser **sensible**, es decir, capaz de medir cambios, ya sea en los/as diferentes pacientes, como en la respuesta de un mismo paciente a lo largo del tiempo.

- Debe tener validez de constructo, es decir, debe **delimitar de forma clara sus dimensiones** o componentes, de forma que cada una de ellas contribuya de forma independiente al total de la escala.
- Debe estar **basada en información** o datos obtenidos a través de los/as propios/as pacientes.
- Debe ser **aceptada** tanto por los/as pacientes o usuarios/as como por los/as profesionales e investigadores/as.

A continuación, en la **Figura 23** se representan estos criterios de adecuación de forma resumida:



Figura 23: Representación de los criterios de adecuación de una escala

4.10 Proceso de elaboración de una escala

A continuación, en la **Figura 24** se resumen los pasos que debe seguir la elaboración de un cuestionario o escala (316). De entre todos los pasos, hablaremos sobre todo y de forma más detallada sobre la evaluación de las propiedades psicométricas (marcado en rojo) de una escala.

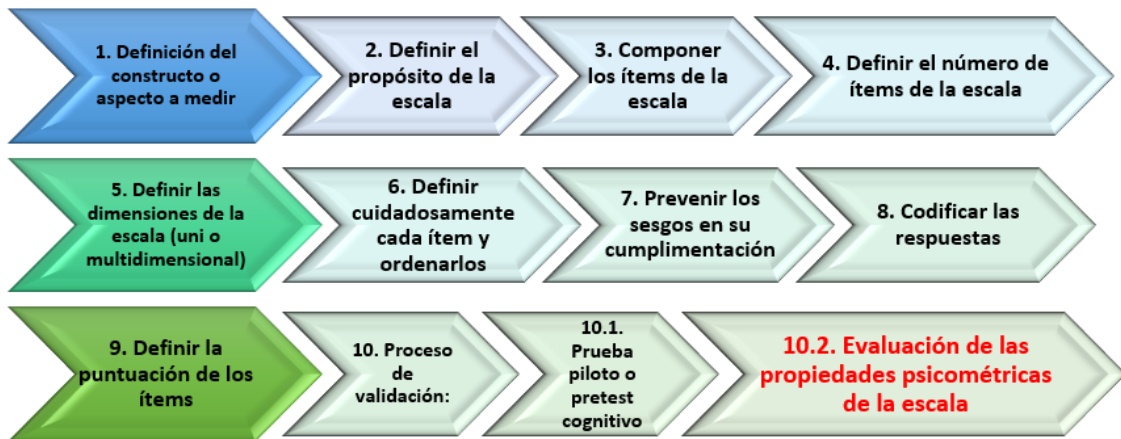


Figura 24: Representación de los pasos del proceso de validación de una escala (316)

4.11 Propiedades psicométricas de una escala

La evaluación de las propiedades psicométricas de una escala tiene como objetivo asegurar que la escala sea fiable y válida para medir lo que se pretende medir, y debe permitir la comparación ya sea entre diferentes individuos o en un mismo individuo en diferentes momentos. Asimismo, estos cuestionarios deben ser sencillos, fiables, viables, útiles, aceptados, deben adaptarse bien culturalmente y sensibles a los cambios. Estas propiedades se enumeran en la **Figura 25** (317) y se resumen en la **Tabla 43**:

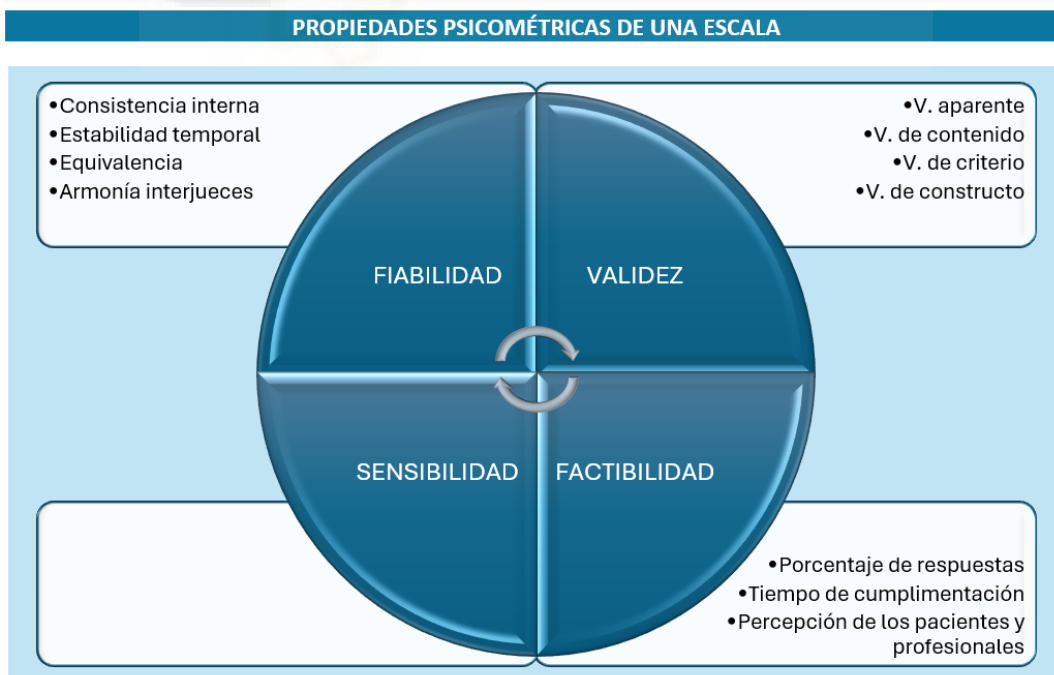


Figura 25: Representación de las propiedades psicométricas de un instrumento (317)

Tabla 43: Propiedades psicométricas de un instrumento

PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS		
FIABILIDAD	Consistencia interna	Alfa de Cronbach Omega de McDonald Kuder-Richarson Correlación interenunciados
	Estabilidad temporal/repetibilidad	Test-retest → Coeficiente de correlación intraclase (CCI) (en escalas cuantitativas) → Índice Kappa (en escalas cualitativas)
	Concordancia interobservadores	
	Equivalencia	
VALIDEZ	Validez de contenido	Método Delphi Modelo de estimación de magnitud Modelo de Fehring Metodología Q
	Validez de criterio	Validez concomitante/ concurrente Validez predictiva
	Validez de constructo	Análisis factorial Matriz multirango- multimétodo
	Validez aparente / lógica	
FACTIBILIDAD / VIABILIDAD		
SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD		En escalas cualitativas

Y, a continuación, se definen las diferentes propiedades psicométricas(316) (317) (318):

- **Fiabilidad:** Se define como el grado en el que la escala (u otro instrumento), mide sin error, de forma precisa. Indica la capacidad del instrumento de obtener, en condiciones similares de medición, resultados veraces y constantes cuando se utiliza de forma repetida, es decir, la condición del instrumento de ser fiable (estabilidad o reproducibilidad).

La fiabilidad de un instrumento se evalúa a través de la consistencia interna, la estabilidad temporal, la equivalencia y la concordancia interobservadores, explicadas a continuación:

- **Consistencia interna:** Consiste en el grado en que los ítems que forman parte de la escala están relacionados entre sí midiendo el mismo atributo. Evalúa la homogeneidad entre las respuestas a los diferentes ítems sobre una misma dimensión o concepto, determinando que éstos puedan acumularse y

proporcionar una puntuación global. Solo requiere administrar el cuestionario una sola vez. La consistencia puede comprobarse a través de diferentes métodos estadísticos:

- **Coefficiente alfa de Cronbach:** es uno de los más utilizados. Evalúa el grado de correlación entre tres o más variables. Su valor se encuentra entre 0 y 1, considerándose que un resultado superior a 0,7 en este coeficiente indica una buena consistencia interna.
 - **Coefficiente omega de McDonald:** Aunque menos utilizado que el alfa de Cronbach, ha demostrado ser útil para evaluar la consistencia interna, incluso en ocasiones con ventajas respecto a este (319). Se considera que un valor entre 0,70 y 0,90 indica una aceptable fiabilidad (320). En algunas ocasiones puede aceptarse un valor superior a 0,65 (321).
 - **Kuder Richarson:** obtiene el grado de correlación entre variables dicotómicas.
 - **Correlación interenunciados:** determina el grado de correlación entre cada variable y la puntuación total.
 - **Mitad y mitad:** analiza de forma comparativa las correlaciones entre las dos mitades de un instrumento.
- **Estabilidad temporal:** se evalúa mediante el “test-retest”, y se define como la concordancia existente entre los resultados de la prueba cuando se evalúa en dos situaciones distintas a la misma muestra y por parte de el/la mismo/a profesional. Dicho de otra forma, evalúa la constancia de las respuestas obtenidas en repetidas ocasiones con los mismos individuos. Su limitación principal reside en el tiempo entre ambas mediciones, ya que si este es muy largo el fenómeno podría sufrir variaciones, y si es demasiado corto el individuo puede recordar las respuestas anteriores. Para calcular la estabilidad temporal se utiliza:
- **Coefficiente de correlación intraclass (CCI):** se utiliza en escalas cuantitativas para variables continuas y evaluaciones temporales distantes. Indica si el resultado de la medida realizada tiene estabilidad temporal. Cuando el CCI es del 70% la estabilidad temporal se considera aceptable.

- **Índice Kappa:** se utiliza en escalas cualitativas. Compara la concordancia observada en los datos obtenidos respecto y la que podría obtenerse por mero azar.
 - **Concordancia interobservadores o armonía interjueces:** evalúa el grado de acuerdo entre dos evaluadores distintos que realizan la misma medición en la misma muestra en iguales condiciones o en diferente tiempo. Si la concordancia es alta, implica que la fiabilidad intraobservador también lo es.
 - **Equivalencia:** Evalúa el grado de consistencia de las puntuaciones de los instrumentos, en este caso, de la escala.
- ***Factores que podrían afectar a la fiabilidad:**
 - Cambios a lo largo del tiempo en la característica que se mide
 - Factores personales del individuo que condicionen cambios en su respuesta
 - Variaciones del propio cuestionario (dificultad para su interpretación)
 - Modificaciones atribuidas a los/las encuestadores/as
 - Errores en el manejo de los datos
- **Validez:** Consiste en el grado en que una escala mide aquello que se propone medir, o el grado en que es de utilidad para el propósito para el que se ha creado. Aunque la validez es un proceso unitario se distinguen los siguientes componentes:
 - **Validez de contenido:** determina si los ítems del cuestionario indican claramente lo que se desea medir. Se trata de una evaluación cualitativa, no cuantitativa. Se realiza sometiéndolo a evaluación por parte de expertos/as e investigadores/as, que emitirán un juicio sobre la capacidad del cuestionario para evaluar todas las dimensiones que se pretende medir. Algunos de los métodos utilizados para evaluarla son:
 - **Método Delphi:** obtiene la opinión de un grupo de expertos/as.
 - **Modelo de estimación de magnitud:** es capaz de determinar la intensidad que se percibe de un estímulo físico o social.
 - **Modelo de Fehring:** Analiza si el instrumento mide aquello que se pretende medir mediante la opinión de un panel de expertos/as.
 - **Metodología Q:** busca medir la validez de contenido mediante un grupo de expertos/as.
 - **Validez de criterio:** Mide el nivel de correlación entre el instrumento a evaluar y otro instrumento o magnitud que mida el mismo criterio. Normalmente se

compara la puntuación con la obtenida mediante un “*Gold standard*” o patrón oro, ya que de esta forma se dan más garantías de medir lo que se quiere medir.

- **Validez concomitante/concurrente:** Evalúa el grado de correlación entre dos mediciones del mismo concepto mediante la nueva herramienta y la de referencia de forma simultánea en los mismos individuos.
- **Validez predictiva:** Evalúa el grado de correlación entre la medición de un concepto y una medición que se realiza posteriormente del mismo concepto cuando el criterio de referencia no está disponible todavía. Estudia el modo en que un instrumento es capaz de predecir una evaluación.
- **Validez de constructo/concepto:** Determina el grado en que el instrumento es capaz de evaluar el fenómeno que mide. Esta garantiza que las medidas obtenidas de las respuestas de la escala pueden considerarse y utilizarse para medir el concepto que se pretende medir. Se evalúa cuando no es posible evaluar la validez de criterio. Se puede calcular mediante diferentes estrategias. Los más utilizados son:
 - **Análisis factorial:** Se encarga de reducir el número de variables a factores de variables para poder distinguir las diferentes dimensiones subyacentes que establecen las relaciones entre los ítems.
 - **Convergente-divergente:** Evalúa si el instrumento se correlaciona con variables con las que se espera que se correlacione (validez convergente) y no se correlaciona con variables con las que no se espera que se correlacione (validez divergente).
 - **Validez discriminante:** Estudia el grado en el que el instrumento es capaz de distinguir entre subgrupos de individuos con niveles diferentes del atributo que interesa medir.
 - **Grupos extremos:** es el método más sencillo para evaluar la validez discriminante. Consiste en administrar el cuestionario a dos grupos de individuos. Uno contendrá la característica de interés y el otro no.
 - **Matriz multirrasgo-multimétodo:** Se encarga de organizar la validez convergente y la discriminante para comparar como una medida se relaciona con otras medidas. Mide si el instrumento se correlaciona con variables esperables y no se correlaciona con variables que no se espera,

y también si el instrumento es capaz de distinguir entre individuos que se espera sean diferentes.

- **Sensibilidad al cambio:** es un tipo especial de validez de constructo. Consiste en la habilidad del instrumento para reflejar cambios importantes en el estado de salud derivados de una intervención conocida. Indispensable cuando el instrumento se usa como variable respuesta, por ejemplo, en ensayos clínicos, en los que es importante para estimar el tamaño muestral necesario.
- **Validez aparente/lógica:** esta determina el grado en el que los ítems parecen medir a simple vista lo que se pretende. Normalmente, si se carece de validez aparente existe la posibilidad de que los/las encuestados/as rechacen responder, aunque en algunas ocasiones, según el tema que se quiera abordar puede ser recomendable que algunos ítems se formulen de forma más indirecta.

***Fuentes de error que podrían afectar a la validez:**

- El modo de redactar los ítems
 - El orden de los ítems
 - El sesgo de conveniencia social
 - Los errores en la categorización de respuestas
 - Tendencia a dar la misma respuesta siempre
 - Condiciones del encuestador
 - Elección de la categoría o puntuación intermedia
- **Sensibilidad:** es la capacidad de un instrumento para detectar los casos reales o verdaderos.
 - **Factibilidad/Viabilidad:** evalúa si el cuestionario es adecuado y asequible para ser utilizado en el campo para el que ha sido diseñado. Esta se mide a partir del porcentaje de respuestas, del tiempo de cumplimentación y de la percepción que tienen tanto profesionales como pacientes sobre ella como, por ejemplo, si el cuestionario es sencillo, si tiene un formato ameno o si las preguntas son interesantes, breves y claras. Para asegurar que el cuestionario sea factible y viable también se tiene en cuenta la facilidad de la puntuación y de la interpretación de resultados, el registro y la codificación.

5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO





5 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El uso de anticoagulantes orales está aumentando de forma progresiva en relación con el aumento de la prevalencia, incidencia y mortalidad asociadas a la FA. Esta, resulta ser el diagnóstico principal asociado al tratamiento ACO utilizado como prevención primaria o secundaria de fenómenos tromboembólicos (53). Además, desde que los ACOD están sustituyendo de forma progresiva a los anticoagulantes orales clásicos o AVK, está aumentando el número de pacientes en tratamiento anticoagulante oral de forma crónica. Aunque hasta el momento, la mayoría de los/as pacientes anticoagulados/as todavía se encuentra en tratamiento con AVK, en concreto con Acenocumarol o Warfarina (322). Estos fármacos han demostrado ser eficaces, presentan un bajo coste económico y disponen de antídoto, pero suponen un riesgo hemorrágico elevado (323).

Asimismo, los/las pacientes tratados/as con AVK requieren un estricto control de su tratamiento y estilo de vida para conseguir mantener un nivel de INR en sangre en rango terapéutico y así evitar complicaciones, tanto hemorrágicas como tromboembólicas. Se ha observado que un porcentaje elevado de estos/as pacientes no logra este estricto control (324), (325). Este hecho puede deberse a factores como interacciones farmacológicas o alimentarias, relacionadas con el consumo de alimentos ricos en vitamina K o alcohol, así como a la influencia en el control del INR de patologías concomitantes como la diabetes (326). Por otra lado, los ACOD han demostrado ser fármacos seguros, eficaces en la prevención de fenómenos tromboembólicos, presentan una posología sencilla, invariable y no precisan de controles periódicos de sus niveles en sangre (322). Sin embargo, suponen un elevado coste económico en comparación con los AVK, presentan también un elevado riesgo hemorrágico y muchos de estos fármacos todavía no disponen de un antídoto en la práctica clínica diaria(156), (162), (327).

La importancia de una correcta adherencia terapéutica a estos fármacos es necesaria tanto para asegurar la eficacia del tratamiento y minimizar los riesgos derivados de su enfermedad, como para evitar las posibles complicaciones graves relacionadas con el tratamiento (161), (328). Es fundamental que el/la profesional sanitario/a pueda identificar si los problemas en la efectividad de un tratamiento se deben a la ineficacia del medicamento o a la falta de adherencia, entre otros factores (329). Saber si un/una paciente está tomando su medicación según lo prescrito permite a los/as profesionales ajustar el tratamiento adecuadamente, ya sea modificando la dosis, cambiando el medicamento o abordando posibles barreras que puedan impedir una adecuada adherencia terapéutica (330). Las herramientas para medir la adherencia ayudan a los/as profesionales a conocer si el/la paciente tiene problemas a la hora de tomar su

medicación, y en ese caso ofrecer intervenciones educativas y de apoyo personalizadas, actuando sobre los posibles motivos, como los efectos secundarios, complejidad del régimen, falta de comprensión, o problemas de acceso (331). Existen diversas formas de medir la adherencia, cada una con sus ventajas e inconvenientes: la medición directa de medicación en sangre u orina, el recuento de comprimidos, la revisión de registros de dispensación, el monitoreo electrónico o el autoinforme proporcionado por el/la paciente mediante un cuestionario. Los cuestionarios son fáciles de implementar, pero no están libres de sesgos (244).

El cuestionario Morisky Medication Adherence Scale-8 (MMAS-8) (278), (332), (333) constituye un instrumento frecuentemente utilizado tanto en investigación como en la práctica clínica para medir la adherencia a la medicación. Esta escala es sencilla y rápida de utilizar, características que la hacen atractiva para su uso de forma habitual. Sin embargo, a pesar de que este cuestionario ha sido validado en otras poblaciones y patologías diferentes a las originarias, en algunas ocasiones se ha utilizado sin haber sido validado en los entornos clínicos en los que se ha utilizado (278), (298), (334), (335), (336), (337), (338), (339), (340), (341), (342), habiéndose demostrado que no es adecuado en algunos de estos entornos. Además, recientemente, se han retractado los resultados del estudio original (278), (332), (333), (343), debido a inconsistencias en los valores de sensibilidad (S) y especificidad (E) del mismo. Aunque no hay suficiente evidencia para afirmar que el cuestionario MMAS-8 (278), (332), (333) es válido para medir la adherencia a los anticoagulantes orales en todas las poblaciones, en algunos casos esta escala se ha utilizado para evaluarla (254), (256), (258) (344), (345), (346), (347), (348), (349). Este estudio nace de la necesidad de disponer de una herramienta adecuada y validada para medir la adherencia a los anticoagulantes orales, y también de la necesidad de evitar el uso sistemático de herramientas no validadas que puedan no ser idóneas o útiles para valorar la adherencia en estos/as pacientes (350). Para determinar la precisión de un cuestionario que evalúe la adherencia a un tipo de tratamiento específico en una población con características concretas, se necesita conocer la relación entre la puntuación obtenida con un indicador de referencia o patrón oro que tenga garantías de medir lo que se desea (validez de criterio). Sin embargo, cuando no se dispone de un patrón oro realmente fiable y factible en la práctica clínica, como es el caso de la adherencia a anticoagulantes orales (351), se limita la capacidad de confirmar de manera concluyente que el cuestionario mide correctamente la adherencia. Alternativamente, la evaluación de las propiedades psicométricas como la validez de contenido, la validez de constructo y la fiabilidad, pueden indicar la calidad y consistencia del cuestionario, y dar una idea aproximada de si el cuestionario mide lo que se pretende de manera consistente y precisa (352).

El cuestionario MMAS-8 (278), (332), (333) ha sido evaluado con el objetivo de medir la adherencia a los AVK en población de Brasil (353) y de Singapur (354), usando el INR como indicador de referencia de adherencia, considerándose en ambos estudios el MMAS-8 como una herramienta adecuada, aunque sobrestima la no adherencia. Incluso Marques et al. (353) lo llega a utilizar como *gold standard* para evaluar otro cuestionario y concluye que el cuestionario *Global Assessment of Medication Adherence Instrument* (GEMA) es más adecuado para esta población. No se han encontrado estudios que hayan evaluado la adecuación de la escala MMAS-8 para pacientes tratados con todo tipo de anticoagulantes orales en población española. Por ello, el objetivo del presente estudio fue evaluar la adecuación de la escala MMAS-8 para medir la adherencia a anticoagulantes orales, a través de la valoración de las propiedades psicométricas de esta escala en población española.





6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





6 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

6.1 Hipótesis

La escala Morisky Medication Adherence Scale de 8 ítems no es adecuada para la población en tratamiento con anticoagulantes orales.

6.2 Objetivos

6.2.1 Objetivo general

El objetivo principal del presente estudio es evaluar la adecuación de la escala MMAS-8 para medir la adherencia a anticoagulantes orales, a través de la valoración de las propiedades psicométricas de esta escala en población española.

6.2.2 Objetivos específicos

1. Describir las características de la población a estudio
2. Conocer la prevalencia del consumo de alcohol en los/as pacientes tratados/as con AVK en relación con la estabilidad o no del INR en la población estudiada, y evaluar el grado de asociación entre: consumo de alcohol e inestabilidad del INR en los/as pacientes tratados/as con AVK
3. Conocer la prevalencia del sobrepeso u obesidad en relación con la estabilidad del INR en pacientes tratados/as con AVK de la población de estudio, y estudiar el grado de asociación entre la presencia de sobrepeso u obesidad y la estabilidad del INR en pacientes tratados/as con AVK
4. Conocer la prevalencia del consumo de tabaco en relación con la inestabilidad del INR en pacientes tratados/as con AVK de la población de estudio, y evaluar el grado de asociación entre el consumo activo de tabaco y la inestabilidad del INR en los/as pacientes tratados/as con AVK.
5. Conocer la prevalencia del consumo activo de tabaco y alcohol en relación con la inestabilidad del INR en pacientes tratados con AVK de la población de estudio, y estudiar el grado de asociación entre el consumo activo de tabaco y alcohol y la inestabilidad del INR en los/as pacientes tratados/as con AVK
6. Conocer la prevalencia del consumo activo de tabaco y alcohol junto con la presencia de obesidad en relación con la inestabilidad del INR en los/as pacientes tratados/as con AVK de la población de estudio, y estudiar el grado de asociación entre el consumo de alcohol, el tabaquismo y la obesidad simultáneamente con un mal control de INR en pacientes tratados/as con AVK en la población estudiada.

7. Conocer la prevalencia de las complicaciones relacionadas con los ACO en la población de estudio en pacientes que además de complicaciones presentaban algunos FRCV e inestabilidad del INR.



7. MATERIAL Y MÉTODOS





7 MATERIAL Y MÉTODOS

Para el diseño y la concepción de este estudio se siguieron las recomendaciones indicadas en la guía STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para estudios observacionales (355).

7.1 Diseño y tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional, de tipo descriptivo y transversal en el ámbito de cuestionarios y escalas.

Estudio en dos fases:

- Primera fase:

A los/as pacientes con criterios de inclusión que acudían de forma consecutiva al centro de salud se les informaba acerca del estudio, se les invitaba a participar, y una vez firmado el consentimiento informado se les entregaba una copia de la versión española del cuestionario MMAS-8 (278), (332), (333) adaptada al tratamiento con anticoagulantes orales. Además, se les pasaba un cuestionario sobre aspectos sociofamiliares y hábitos tóxicos. Posteriormente, y ya sin el/la paciente delante, se procedía a completar la hoja de recogida de datos a partir de los datos clínicos obtenidos de la historia clínica electrónica de Atención Primaria (Abucasis), hospitalaria (Cerner) con las comorbilidades, las complicaciones relacionadas con el tratamiento anticoagulante oral, cambios de tratamiento anticoagulante, así como el grado de control de INR en los/as pacientes tratados/as con AVK mediante el programa SilverTAO (**Anexos 1 y 2**).

- Segunda fase (2-4 meses):

En la segunda fase del estudio, pasados al menos dos meses desde la primera entrevista, se volvía a citar a estos/as pacientes para que volvieran a cumplimentar de nuevo el cuestionario MMAS-8 (278), (332), (333) adaptado al tratamiento con anticoagulantes orales. Posteriormente, y ya sin el/la paciente delante, se recogía el TRT de los/as pacientes en tratamiento con AVK en los últimos 6 meses, medido mediante el método directo para evaluar el grado de control de INR de estos/as pacientes. En el caso de los/as pacientes tratados con ACOD se recogía la dispensación farmacológica electrónica desde el programa de Atención Primaria (Abucasis). Por otra parte, y una vez completada la recogida de datos de todos/as los/as pacientes reclutados/as, se procedió a la evaluación de las propiedades psicométricas del cuestionario MMAS-8 (278), (332), (333) para anticoagulantes orales en población española.

7.2 Ámbito del estudio

El estudio fue realizado en los centros de salud de Jávea y Pego entre los años 2017 y 2022. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario de San Juan de Alicante (código 16/310).

7.2.1 Población de estudio y selección de la muestra

La población de estudio se conformó de pacientes mayores de 18 años, en tratamiento con anticoagulantes orales durante al menos los seis meses antes de su inclusión en el estudio que acudieron a los centros de salud arriba indicados durante el periodo de inclusión.

7.2.2 Criterios de inclusión

En cuanto a los criterios de inclusión del estudio, fueron:

- 1- Pacientes que estuvieran en tratamiento durante al menos los seis meses antes de su inclusión en el estudio con AVK o ACOD.
- 2- Pacientes que hablaran español.
- 3- Pacientes que o bien fueran independientes para el control de su tratamiento o que tuvieran un solo cuidador/a responsable de la medicación.
- 4- Pacientes que pertenecieran al Departamento de salud de Dénia, (Alicante).
- 5- Pacientes que firmaron el consentimiento informado.

7.2.3 Criterios de exclusión

En cuanto a los criterios de exclusión, no se reclutaron:

- 1- Pacientes que hubieran tenido que interrumpir el tratamiento anticoagulante más de dos semanas en los últimos seis meses debido a ingresos hospitalarios, intervenciones quirúrgicas u otras causas no dependientes de el/la paciente.
- 2- Pacientes analfabetos/as.
- 3- Pacientes institucionalizados/as.
- 4- Pacientes dependientes que dispongan de más de una persona cuidadora responsable de su tratamiento.
- 5- Pacientes cuya expectativa de vida fuera inferior a un año.
- 6- Pacientes que no cumplimentaran la escala MMAS-8 (278), (332), (333) por segunda vez ("test-retest") por pérdida de seguimiento o fallecimiento.

7.2.4 Método de muestreo

La captación de pacientes se realizó en los centros de salud, durante la práctica clínica habitual, mediante un muestreo consecutivo de pacientes que cumplieran criterios de selección durante el tiempo que duró el estudio.

7.2.4.1 Tasa de respuesta

En cuanto a la tasa de respuesta de la población, todas aquellas personas invitadas a participar en el estudio dieron su consentimiento tras ser informadas e invitadas por su médico/a de familia o su enfermero/a. En relación con esta elevada tasa de respuesta hay que tener en cuenta que los/as profesionales sanitarios asignados/as a los/as pacientes crónicos/as invitados/as a participar suelen conocer bien a sus pacientes, hecho que favorece una relación de confianza entre ambas partes, factor que favoreció asimismo la participación. Del mismo modo, también contribuyó a la elevada participación en el estudio, que cada paciente comprendiera que participar no conllevaba ninguna dificultad, incomodidad o cambios en su rutina diaria.

7.2.5 Tamaño muestral

La muestra final del estudio está compuesta por 211 pacientes, lo que representa una proporción (número de pacientes: número de ítems) de 26:1 para evaluar las propiedades psicométricas del cuestionario. Esta proporción es mayor que la recomendada por la guía de validación y adaptación de herramientas. Por lo tanto, este tamaño de muestra aseguró una proporción de estructuras factoriales correctas mayor del 70%, según lo recomendado por Costello et al. (356) y se logró una precisión de $\pm 0,053$ para un intervalo de confianza del 95% de un coeficiente de Cronbach de 0,8 para una estructura unidimensional asumida por el autor.

7.2.6 Procedencia de los sujetos

En el estudio participaron todos los/as pacientes que acudieron de forma consecutiva a los centros de salud de Jávea y Pego en tratamiento con anticoagulantes orales. Los/as profesionales de medicina y enfermería responsables de cada paciente invitaron a participar en el estudio a quienes acudían a consulta por cualquier motivo y que además cumplieran los criterios de inclusión. En ese mismo momento se les entregó el documento de información y el consentimiento informado. Únicamente en el caso de firmarse el consentimiento informado, se procedió a incluir a los/as pacientes en el estudio y a realizar los procedimientos definidos a continuación por parte de la investigadora principal:

- Obtención de los datos sociodemográficos y hábitos de el/la paciente a través de la entrevista clínica realizada o bien a el/la paciente o bien a su cuidador/a principal en los casos de dependencia.
- Obtención de los datos sobre comorbilidades, tratamientos, dispensación farmacéutica y control de INR a través de la historia clínica electrónica.
- Autocumplimentación del cuestionario MMAS-8 (278), (332), (333) por parte de, o bien, el/la paciente, o bien por su cuidador/a principal en los casos de dependencia.

7.3 Método de recogida de datos

La recogida de datos se llevó a cabo en los centros de salud de Xàbia y Pego (Alicante), donde, a los/as pacientes que aceptaron participar en el estudio tras ser informados y que firmaron el consentimiento informado (Anexo 2), la investigadora principal realizó una entrevista o bien a los/as pacientes directamente o bien a la persona cuidadora principal. Toda la información de los/as pacientes requerida para el estudio se recogió en el **Anexo 1** (Cuaderno de recogida de datos), donde además de los datos sociodemográficos, hábitos, comorbilidades, tratamiento anticoagulante, dispensación electrónica/control de INR se incluyó el cuestionario MMAS-8 (278), (332), (333).

7.4 Variables del estudio

Las variables recogidas en el estudio se recogen a continuación:

Variables explicativas:

Las variables explicativas del estudio fueron: la edad, el sexo, el consumo de tabaco y alcohol, el grado de dependencia mediante el índice de Barthel, el índice de masa corporal, el tipo de fármaco anticoagulante (AVK o ACOD) y el fármaco concreto prescrito, el diagnóstico para el que fue indicado, las comorbilidades, el control del INR (estable/ inestable) en el caso de pacientes tratados/as con AVK y la correcta dispensación del fármaco anticoagulante en pacientes tratados/as con ACOD. A continuación, estas variables se detallan en la **Tabla 44**:

Tabla 44: Variables explicativas del estudio

Variables explicativas del estudio			
Sexo	Hombre	Diabetes mellitus	No
	Mujer		Si
Rango de edad	<65 años	Hipertensión arterial	No
	65-75 años		Si
	76-85 años	Dislipemia	No
	>85 años		Si
Índice de Barthel	Independiente	Enfermedad respiratoria	No
	Dependencia leve		Si
	Dependencia moderada	Antecedente oncológico	No
	Dependencia grave		Si
Fármaco AVK	Acenocumarol	Enfermedad neurológica	No
	Warfarina		Si
Fármaco ACOD	Dabigatrán	Enfermedad digestiva	No
	Rivaroxabán		Si
	Apixabán	Consumo de alcohol	No
	Edoxabán		Ocasional
Diagnóstico de anticoagulación	Fibrilación auricular	Consumo de tabaco	No
	Prótesis válvula cardíaca		Exfumador
	TVP de repetición		Fumador
	Flutter auricular	Índice de masa corporal	≤ 24,9
	Marcapasos		25- 29,9
	Cardiopatía isquémica		≥ 30
	Tromboembolismo pulmonar		Enfermedad tiroidea
	Hipotiroidismo		
Dispensación ACOD	Completa		Hipertiroidismo
	Incompleta	Complicaciones ACO	No
Control INR AVK	INR estable		
	INR inestable		Trombóticas
Enfermedad renal crónica	FG>60 ml/min	Causas de cambio de tratamiento ACO	INR inestable
	FG 30-60 ml/min		Hemorragias
	FG<30 ml/min		Comodidad
Cardiopatía	No		Fracaso terapéutico
	Si		Otras

*FG: Filtrado glomerular; INR: *International Normalized Ratio*; AVK: antivitamina K; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; ml/min: mililitros/minuto; ACO: anticoagulantes orales; TVP: trombosis venosa profunda.

Variable respuesta:

Se consideró como variable respuesta la adherencia terapéutica al fármaco anticoagulante oral medida con el cuestionario MMAS-8 (278), (332), (333).

7.5 Instrumentos de medición

Se utilizó la versión española de la escala MMAS-8 (278) (332) (333) para medir la adherencia al tratamiento. Esta escala fue evaluada previamente en un estudio con pacientes diabéticos/as (280).

Para poder utilizar este cuestionario en pacientes anticoagulados/as fue necesaria la adaptación de algunos de sus ítems, que se detalla a continuación:

1. Para facilitar la comprensión a los/as pacientes, dada la elevada edad media de los mismos, al pasarles el cuestionario, se ha sustituido el término “medicación anticoagulante por “Sintrom[®]/ Aldocumar[®]/ Pradaxa[®]/ Eliquis[®]/ Xarelto[®]/ Lixiana[®]”.
2. En la pregunta 6, a los/as pacientes anticoagulados/as con AVK (Sintrom[®]/ Aldocumar[®]) se realiza la pregunta original: “*Cuando tiene buen control del tratamiento, ¿deja de tomarlo?*”.
3. En la pregunta 6, a los/as pacientes anticoagulados/as con ACOD (Pradaxa[®]/ Eliquis[®]/ Xarelto[®]/ Lixiana[®]) se les sustituye la palabra “tratamiento” por la patología que indica el tratamiento anticoagulante en cada paciente (arritmia, circulación, válvulas del corazón, corazón, etc.), ya que, hasta el momento, todavía no disponemos de un método para medir los niveles de ACOD en sangre; quedando así la pregunta: “*Cuando tiene buen control de su arritmia, ¿deja de tomarlo?*”.

Las categorías de respuesta son sí/no para cada uno de los 7 primeros ítems del cuestionario y una respuesta tipo Likert de 5 puntos para el último ítem (Nunca/Rara vez, De vez en cuando, A veces, Muchas veces, Todo el tiempo).

En cuanto a la interpretación del resultado de la escala, esta se estructura en tres niveles: baja adherencia (puntuación < 6), adherencia media (puntuación= 6-7) y adherencia alta (puntuación= 8).

El uso del ©MMAS está protegido por las leyes de copyright de Estados Unidos. El profesor Donald E. Morisky, que desarrolló la el MMAS-8, nos proporcionó la traducción al español y nos dio permiso para utilizarla en este estudio.

Se consideró el INR como “*Gold standard*” o patrón oro en los/as pacientes tratados con AVK, y en el caso de los/as pacientes tratados con ACOD, se consideró como *gold standard* el registro de dispensación del fármaco.

En los/as pacientes en tratamiento con AVK en los/as que se utilizó el valor de INR como prueba de control de la toma correcta del fármaco, este se obtuvo mediante el cálculo del tiempo en rango terapéutico (TRT). El TRT de cada paciente se obtuvo mediante el método directo, que consiste en recoger todos los valores de INR registrados en la historia clínica de el/la paciente los 6 meses previos al inicio del estudio y calcular el porcentaje que se encuentra en rango terapéutico. Este rango terapéutico se encuentra entre 2 y 3 en la mayoría de los/as pacientes y

entre 2,5 y 3,5 en algunos casos, ya que el rango terapéutico requerido en cada paciente varía según la patología que requiere la anticoagulación o, de forma individual, si el paciente ha presentado complicaciones trombóticas o hemorrágicas (139), (140), (357). Se consideró INR lábil o inestable cuando el tiempo en rango terapéutico (TRT) se situaba por debajo del 60% (145), (146).

La información de la dispensación de los ACOD se recogió a través del registro en la historia clínica electrónica del Sistema Público de Salud de la Comunidad Valenciana. Se registró el número de envases dispensados a el/la paciente y el número de cajas prescritas por el/la facultativo/a durante los últimos 12 meses. Esta variable se categorizó en “completa” cuando el/la paciente había retirado de la farmacia el 100% de las cajas prescritas por su médico/a, con un margen de +/-1 caja, e “incompleta” cuando se dispensaban al menos dos cajas más, o dos cajas menos de las prescritas por su médico/a. El hecho de contabilizar, en ocasiones, una dispensación de una caja menos de las prescritas, podría deberse a que el fármaco estuviera pendiente de dispensación en los días siguientes a la obtención de datos y, del mismo modo, aquellos/as pacientes que habían retirado de la farmacia una caja de más de las prescritas por su facultativo/a, a menudo se asociaba a un extravío puntual de la medicación, o error en el programa de dispensación en farmacia que no les permitía la retirada de la caja prescrita, por lo que debían solicitar a su facultativo/a una receta complementaria.

7.6 Estrategia de análisis estadístico de datos

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de todas las variables. Para las variables cualitativas se calculó el porcentaje para cada categoría de la variable. Para las variables cuantitativas se calcularon los valores medios, la desviación estándar y/o el rango intercuartílico.

Por otra parte, se realizó la evaluación de las propiedades psicométricas del cuestionario MMAS-8 (278), (332), (333) para los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales.

Para evaluar la fiabilidad, se midió la consistencia interna a través del coeficiente Omega de McDonald en el análisis factorial exploratorio, adecuado para ítems con diferentes niveles de fiabilidad, menos afectado por el número de ítems y la dimensionalidad. Asimismo, la estabilidad temporal se evaluó mediante el cálculo del coeficiente de correlación intraclase (CCI) a partir de la concordancia “test-retest”. No se evaluó la concordancia inter-observadores, ya que la recogida de datos fue realizada por una sola investigadora.

Para evaluar la validez de constructo, se realizó un análisis factorial exploratorio (AFE) en una muestra de entrenamiento aleatoria de aproximadamente el 50% del tamaño de la muestra original, y utilizando el programa FACTOR (V.10.5.01) (358). Para evaluar la adecuación del AFE se aplicó la prueba de esfericidad de Bartlett, se calculó el índice de adecuación de Kaise-Meyer-Olkin (KMO) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%), y se evaluaron la asimetría y la curtosis mediante el método de Mardia como indicador de normalidad multivariada. En el cuestionario, las respuestas a todos los ítems son ordinales, por lo que se puede asumir un rasgo continuo subyacente y se pueden utilizar matrices de correlación policóricas. Para extraer los factores se utilizó un método de mínimos cuadrados robustos no ponderados. El número de factores a extraer se estimó mediante análisis paralelo. Se realizó un análisis factorial con el número de dimensiones obtenidas, mediante rotación Oblimin Ponderada. La bondad de ajuste se midió utilizando el error cuadrático medio de aproximación (RMSEA), el índice de ajuste comparativo (CFI) y el índice de bondad de ajuste (GFI), considerando valores adecuados $<0,08$, $>0,9$ respectivamente (359).

Además, la estructura unidimensional se evaluó utilizando los índices de Congruencia Unidimensional (UniCo), Varianza Común Explicada (ECV) y Media de Cargas Absolutas Residuales del Ítem (MIREAL), tomando valores $>0,95$, $>0,85$, $t <0,30$ respectivamente, como valores aceptables de la estructura unidimensional (360). En el 50% restante de la muestra de prueba aleatoria, se realizó un análisis factorial confirmatorio (AFC) del modelo obtenido por el EFA, y del modelo unidimensional propuesto por Morisky et al. (278), se realizó utilizando ecuaciones estructurales.

Para analizar la bondad de ajuste se utilizó Chi-cuadrado y el Análisis Factorial Confirmatorio (AFC) con un criterio de al menos 0,90 (361), y la raíz del error cuadrático medio (RECM) con su intervalo de confianza del 90% (362). La RMSEA es una de las medidas que menos se ve afectada por el tamaño de la muestra(358). Los valores aceptables para CFI fueron aquellos superiores a 0,90 y para RMSEA, los inferiores a 0,08. Se aplicó el diagrama de ruta asociado a sus estimaciones, el error y la prueba de cada ítem y sus varianzas. El análisis se realizó utilizando el programa R (v.4.2.2) con el paquete Lavaan (57).

La validez de criterio de la adherencia medida por el cuestionario MMAS-8 se evaluó frente al patrón oro INR para los/as pacientes en tratamiento con fármacos AVK, y la dispensación en pacientes tratados/as con fármacos ACOD. Se estimaron indicadores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de verosimilitud, junto con sus intervalos de confianza al 95%, tomando como pacientes altamente adherentes aquellos/as con puntuación

igual a 8 en el cuestionario MMAS-8. El análisis se realizó usando el programa Microsoft Excel Office.

7.7 Aspectos éticos y consentimiento informado

Se realizó un documento de información para el /la paciente, así como otro de consentimiento informado que se entregó a cada participante, según las normativas vigentes. Ver Anexos 2.

La realización de este estudio fue aprobada por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario de San Juan de Alicante (código 16/310) (Ver Anexo 3). Asimismo, se obtuvo el código de autorización **COIR (ADH.DES.DOB.ABG.23)** (Ver Anexo 4). Para poder participar en el estudio, los/as pacientes debían firmar el consentimiento informado, que sería recogido por la investigadora principal. En cuanto a la documentación generada en este estudio, solo ha sido utilizada por los investigadores. Durante el tiempo que duró el estudio, los documentos han sido custodiados bajo llave, en soporte papel y digital en el Centro de Salud de Pego. Tras la finalización del estudio, la documentación pasó a ser custodiada por la Comisión de Investigación del Departamento de Salud de Dénia, del que proceden todos/as los/as pacientes de este estudio.

El cuaderno de recogida de datos no contenía ninguna variable identificativa de los/as pacientes. Solo aparecía un número de código. La codificación de los/as pacientes solo constaba en un documento aparte custodiado por la investigadora principal. La información referente a la identidad de los/as pacientes se consideró confidencial a todos los efectos. Los datos de los/as pacientes obtenidos de la historia clínica electrónica del Sistema Público de Salud de la Comunidad Valenciana (ABUCASIS) y de la historia clínica hospitalaria del departamento de salud de Dénia (CERNER), se documentaron de manera anónima y disociada, vinculándose a un código único que no tiene sentido fuera del contexto de estos sistemas.

En cuanto a los datos del estudio, se siguió lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre, de "Protección de Datos de Carácter Personal", la base de datos generada en el estudio no contenía identificación alguna de el/la paciente, más el código no identificable por el que no era posible desvelar su identidad.

En este estudio no se utilizaron métodos para minimizar los principales riesgos puesto que no se trata de un estudio que requiera intervención.

En cuanto a la Ley de protección de datos, la información obtenida fue anónima y solo accesible a la investigadora principal del estudio y/o sus colaboradores/as. Se trató con confidencialidad,

según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

Beneficios potenciales

En principio, no se esperaban beneficios directos para los/as participantes. No obstante, demostrar que la escala MMAS-8 es inadecuada para evaluar la adherencia en población española en tratamiento con anticoagulantes orales, podría, por una parte, evitar el uso de dicha escala en la práctica clínica habitual, ya que según los resultados del estudio no sería adecuada para medir la adherencia en esta población, y por otra parte motivar a los/as profesionales sanitarios/as e investigadores/as o bien para encontrar herramientas validadas para este fin, o bien para validar nuevas herramientas que midan de forma adecuada la adherencia terapéutica en esta población, ya que una correcta adherencia terapéutica es de gran importancia en las personas en tratamiento anticoagulante oral, tanto para asegurar la eficacia del tratamiento y minimizar los riesgos derivados de su enfermedad, como para evitar las posibles complicaciones graves relacionadas con el tratamiento (328).

Por otra parte, dar a conocer a los/as profesionales de Atención Primaria las posibles asociaciones entre las variables analizadas en el estudio (como los hábitos del paciente y el mal control de INR o las complicaciones relacionadas con el tratamiento anticoagulante) podría dar valor añadido a las recomendaciones realizadas a los/as pacientes por parte de su facultativo/a de Atención Primaria, contribuyendo a la promoción de la salud y a la prevención de enfermedades tromboembólicas.

8. RESULTADOS





8 RESULTADOS

8.1 Resultados del análisis descriptivo

Un total de 213 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión durante el periodo de reclutamiento, pero dos de ellos/as fallecieron antes de cumplimentar el cuestionario por segunda vez (prueba test-retest). La edad media de los/as pacientes fue de 75,6 años (DE 12,6). De la muestra de 211 pacientes, el 57,35% (n= 121) fueron hombres y el 42,7% (n=90) mujeres. El 33,7% (n=71) tenía menos de 75 años, y el 17,5% (n=37) era mayor de 85 años. El 60,2% (n=127) se encontraba en tratamiento con AVK y el 39,8% (n=84) restante con ACOD. El diagnóstico asociado al tratamiento anticoagulante fue fibrilación auricular en el 82% (n=173) de la muestra. La dispensación en farmacia del tratamiento con ACOD fue correcta en el 96,4% (n= 81) de los casos. El control de INR era estable en el 67,7% (n= 86) de los/as participantes e inadecuado en el 32,3% (n=41) restante. En cuanto a las comorbilidades destaca que el 85,3% (n=180) presentaba hipertensión arterial, el 63,5% (n=134) dislipemia, el 60,7% (n=128) algún tipo de cardiopatía; el 39,8% (n=84) presentaba obesidad, y el 32,2% (n= 68) sobrepeso; el 31,8% (n=67) presentaba algún tipo de afección respiratoria crónica, el 28,4% (n=60) diabetes; el 16,1% (n=34) presentaba hipotiroidismo, el 27% (n=57) eran exfumadores, el 9% (n=19) fumadores activos y el 11,8% (n=25) consumía alcohol de forma diaria. Además, también se observó que el 11,8% (n=25) había presentado alguna complicación relacionada con el tratamiento ACO, siendo el 10,9% de carácter hemorrágico y el 0,9% de tipo trombótico. En cuanto a los/as pacientes que habían cambiado de tratamiento ACO en el pasado, el 40,8% (n=20) lo hicieron por un mal control de INR, un 22,5% (n=11) lo hizo a causa de complicaciones hemorrágicas, otro 22,5% (n=11) lo hizo por comodidad, el 6,1% (n=3) por fracaso terapéutico y el 8,1% (n=4) restante lo hizo por otras causas (**Tablas 45a y 45b**):

Tabla 45a. Características descriptivas de la población de estudio

Variable		n	%
Sexo	Hombre	121	57,3
	Mujer	90	42,7
Rango de edad	<65 años	28	13,3
	65-75 años	43	20,4
	76-85 años	103	48,8
	>85 años	37	17,5
Índice de Barthel	Independiente	157	74,4
	Dependencia leve	26	12,3
	Dependencia moderada	18	8,5
	Dependencia grave	10	4,7
	Dependencia total	0	0,0

Tabla 45b. Características descriptivas de la población de estudio

Variable		n	%
Fármaco anticoagulante	Acenocumarol	126	59,7
	Warfarina	1	0,5
	Dabigatrán	12	5,7
	Rivaroxabán	21	10,0
	Apixabán	35	16,6
Diagnóstico de anticoagulación	Edoxabán	16	7,6
	Fibrilación auricular	173	82,0
	Prótesis válvula cardíaca	11	5,2
	Trombosis venosa de repetición	13	6,2
	Flutter auricular	5	2,4
	Marcapasos	1	0,5
Dispensación ACOD	Cardiopatía isquémica	2	0,9
	Tromboembolismo pulmonar	6	2,8
	Completa	81	96,4
	Incompleta	3	3,6
Control INR AVK	INR estable	86	67,7
	INR inestable	41	32,3
Enfermedad renal crónica	FG>60	144	68,2
	FG 30-60	46	21,8
	FG<30	21	10
Cardiopatía	No	83	39,3
	Si	128	60,7
Diabetes mellitus	No	151	71,6
	Si	60	28,4
Hipertensión arterial	No	31	14,7
	Si	180	85,3
Dislipemia	No	77	36,5
	Si	134	63,5
Enfermedad respiratoria	No	144	68,2
	Si	67	31,8
Antecedente oncológico	No	179	85,2
	Si	31	14,8
Enfermedad neurológica	No	169	80,1
	Si	42	19,9
Enfermedad digestiva	No	135	64,0
	Si	76	36,0
Consumo de alcohol	No	169	80,1
	Ocasional	17	8,1
	Diario	25	11,8
Consumo de tabaco	No	135	64,0
	Exfumador	57	27,0
	Fumador	19	9,0
IMC	≤ 24,9	59	28,0
	25- 29,9	68	32,2
	≥ 30	84	39,8
Enfermedad tiroidea	No	174	82,5
	Hipotiroidismo	34	16,1
	Hipertiroidismo	3	1,4
Complicaciones del tratamiento con ACO	No	186	88,2
	Hemorrágicas AVK	13	6,2
	Hemorrágicas ACOD	10	4,7
	Trombóticas AVK+ACOD	2	0,9
Causa del cambio de tratamiento anticoagulante	INR inestable	20	40,8
	Hemorragias	11	22,5
	Comodidad	11	22,5
	Fracaso terapéutico	3	6,1
	Otras	4	8,1

*n: número de pacientes; %: porcentaje; FG: Filtrado glomerular; INR: International Normalized Ratio; AVK: antivitamina K; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; IMC: Índice masa corporal.

Al analizar, en aquellos/as pacientes en tratamiento con AVK, la prevalencia del consumo de alcohol en relación con la inestabilidad del INR, se observó que un 76,4% (n=97) no consumía alcohol. De este porcentaje, el 52% (n=66) que no consumía alcohol presentaba un INR estable, mientras que un 24,4% (n=31) presentaba un INR inestable. Por otra parte, un 10,2% (n=13) de los/as pacientes tratados con AVK consumían alcohol de forma ocasional. De ellos, el 8,6% (n=11) tenía un INR estable mientras que el 1,6% (n=2) presentaba un INR inestable. Y, por último, del 13,4% (n=17) que consumían alcohol diariamente, el 7,1% (n=9) presentaban un INR estable, mientras que el 6,3% (n=8) presentaba un INR inestable (**Tabla 46a**).

Tabla 46a: Prevalencia del consumo de alcohol en pacientes tratados con AVK en relación con la estabilidad del INR en pacientes tratados con AVK de la población de estudio

Tipo ACO	Consumo de alcohol	Estabilidad INR	n	%
AVK	No	Sí	66	52
	No	No	31	24,4
	Ocasional	Sí	11	8,6
	Ocasional	No	2	1,6
	Diario	Sí	9	7,1
	Diario	No	8	6,3
Total			127	

* AVK: antivitamina K; ACO: anticoagulantes orales; INR: *International Normalized Ratio*; OH: alcohol

Con estos datos se evaluó posteriormente el grado de asociación entre el consumo de alcohol y la inestabilidad del INR en los/as pacientes del estudio que tomaban AVK, y se obtuvo un valor de Chi-cuadrado de 0,020 que demostró la falta de asociación entre las dos variables (**Tabla 46b**):

Tabla 46b: Evaluación del grado de asociación entre el consumo de alcohol y estabilidad del INR en pacientes tratados con AVK de la población de estudio

Observados	INR inestable			
	Consumo OH	Sí	No	Total
Sí		10	20	30
No		31	66	97
Total		41	86	127

$X^2 = 0,020, p > 0,05$

* AVK: antivitamina K; INR: *International Normalized Ratio*; OH: alcohol

También se analizó la prevalencia de sobrepeso u obesidad en relación con la inestabilidad del INR en aquellos/as pacientes tratados con AVK, observándose que de los que presentaban normopeso, que constituían el 25,3% (32), el 15,8% presentaba un INR estable, mientras que el 9,5% restante presentada un INR inestable. Del 34,6% (n=44) que presentaba sobrepeso, el 22,8% (n=29) presentaba un INR estable, mientras que el 11,8% (n=15) presentaba un INR

inestable. De la muestra con obesidad, que constituía el 40,1% (n=51), el 29,1% (n=37) presentaba un INR estable, mientras que el 11% (n=14) restante presentaba un INR inestable (Tabla 47a):

Tabla 47a: Prevalencia del sobrepeso u obesidad en relación con la estabilidad del INR en pacientes tratados con AVK de la población de estudio

AVK con sobrepeso/obesidad	Estabilidad INR	n	%
No	Sí	20	15,8
No	No	12	9,5
Sobrepeso	Sí	29	22,8
Sobrepeso	No	15	11,8
Obesidad	Sí	37	29,1
Obesidad	No	14	11
Total		127	100

* AVK: antivitamina K; INR: *International Normalized Ratio*.

Posteriormente, con estos datos se evaluó el grado de asociación entre la presencia de sobrepeso u obesidad y la inestabilidad del INR en los/as pacientes del estudio que tomaban AVK y se obtuvo un valor de Chi-cuadrado de 0,532 que reveló la falta de asociación entre estas dos variables (Tabla 47b):

Tabla 47b: Valoración del grado de asociación entre la presencia de sobrepeso u obesidad y la estabilidad del INR en pacientes tratados con AVK

Frecuencias observadas Sobrepeso /Obesidad	INR inestable		
	Sí	No	Total
Sí	29	66	95
No	12	20	32
Total	41	86	127

X²=0,532, p>0,05

* AVK: antivitamina K; INR: *International Normalized Ratio*.

Por otra parte, también se analizó la prevalencia del tabaquismo en relación con la inestabilidad del INR. Los resultados obtenidos muestran que de aquellos/as pacientes en tratamiento con AVK no fumadores (el 63% y n=80), el 41,7% (n=53) presentaba un INR estable, mientras que el 21,3% (n=27) presentaba un INR inestable. Del 6,3% (n=8) de pacientes fumadores en tratamiento con AVK, el 4,7% (n=6) presentaba un INR estable mientras que el 1,6% (n=2) restante presentaba un INR inestable (Tabla 48a):

Tabla 48a: Prevalencia del consumo de tabaco en relación con la inestabilidad del INR en los pacientes tratados con AVK de la población de estudio

AVK + Tabaco	INR estable	n	%
No	Sí	53	41,7
No	No	27	21,3
Fumadores	Sí	6	4,7
Fumadores	No	2	1,6
Exfumadores	----	39	30,7
Total		127	100

* AVK: antivitamina K; INR: *International Normalized Ratio*.

Al evaluar el grado de asociación entre el tabaquismo y la inestabilidad del INR en los/as pacientes del estudio que tomaban AVK, se obtuvo un valor de Chi-cuadrado de 0,251 que mostró la falta de asociación entre estas dos variables (**Tabla 48b**):

Tabla 48b: Valoración del grado de asociación entre el consumo activo de tabaco y la inestabilidad del INR en los pacientes tratados con AVK de la población de estudio

Frecuencias observadas	INR inestable		
Tabaquismo	Sí	No	Total
Sí	2	6	8
No	40	79	119
Total	42	85	127

$X^2=0,251, p>0,05$

* AVK: antivitamina K; INR: *International Normalized Ratio*.

En cuanto a los/as pacientes que consumían alcohol ocasional o diariamente y que también eran fumadores, el 64% (n=16) presentaba un INR estable, mientras que el 36% (n=9) restante presentaba un INR inestable (**Tabla 49a**):

Tabla 49a: Prevalencia del consumo activo de tabaco y alcohol en relación con la inestabilidad del INR en los pacientes tratados con AVK de la población de estudio

AVK + Tabaco + OH	INR estable	n	%
Sí	Sí	16	64
Sí	No	9	36
Total		25	100

* AVK: antivitamina K; INR: *International Normalized Ratio*; OH: consumo de alcohol.

Al evaluar el grado de asociación entre el consumo de tabaco y alcohol y la inestabilidad del INR en los/as pacientes del estudio que tomaban AVK, se obtuvo un valor de Chi-cuadrado de 0,010 que revela la falta de asociación entre estas dos variables (**Tabla 49b**):

Tabla 49b: Valoración del grado de asociación entre el consumo activo de tabaco y alcohol y la inestabilidad del INR en los pacientes tratados con AVK

Frecuencias observadas	INR inestable			
	Tabaquismo+OH	Sí	No	Total
Sí		2	4	6
No		38	83	121
Total		40	87	127

$X^2=0,010, p>0,05$

* AVK: antivitamina K; INR: *International Normalized Ratio*; OH: consumo de alcohol.

También se analizó el porcentaje de la muestra que además de ser consumidores de alcohol y de tabaco presentaban obesidad, y de los/as que cumplían estas características, el 65,2% (n=15) presentaban un INR estable, mientras que el 34,8%(n=8) restante presentaba un INR inestable (Tabla 50a):

Tabla 50a: Prevalencia del consumo activo de tabaco y alcohol junto con la presencia de obesidad en relación con la inestabilidad del INR en los pacientes tratados con AVK de la población de estudio

AVK + Tabaco + OH + Obesidad	INR estable	n	%
Sí	Sí	15	65,2
Sí	No	8	34,8
Total		23	100

* AVK: antivitamina K; INR: *International Normalized Ratio*; OH: consume de alcohol.

Al evaluar el grado de asociación entre el consumo de alcohol y tabaco, junto con la presencia de sobrepeso u obesidad y la inestabilidad del INR en los/as pacientes del estudio que tomaban AVK, se obtuvo un valor de Chi-cuadrado de 0,359 que revela la falta de asociación entre estas dos variables (Tabla 50b):

Tabla 50b: Valoración del grado de asociación entre el consumo activo de tabaco y alcohol junto con la presencia de obesidad y la inestabilidad del INR en los pacientes tratados con AVK

Frecuencias observadas	INR inestable			
	Tabaquismo+OH+Obesidad	Sí	No	Total
Sí		1	4	5
No		40	82	122
Total		41	86	127

$X^2=0,359, p>0,05$

* AVK: antivitamina K; INR: *International Normalized Ratio*; OH: consumo de alcohol.

Por otra parte, se analizaron las complicaciones más frecuentemente relacionadas con el tratamiento anticoagulante oral (trombóticas y hemorrágicas) de la población estudiada en relación con algunos posibles factores de riesgo. Se observó que el 11,8% (n=25) de toda la

población estudiada presentó algún tipo de complicación, siendo la mayor parte hemorrágicas (92% y n=23), y solo el 8% (n=2) de origen trombótico. Respecto a los/as pacientes que presentaron estas complicaciones, el 57% (n=13) estaban en tratamiento con AVK, mientras que el 43% (n=10) estaban en tratamiento con ACOD. Además, de los/as pacientes que presentaron algún tipo de complicación, el 80% eran hipertensos/as (n=20), el 60% eran obesos/as (n=15), el 32% eran fumadores/as (n=8), el 20% presentaba un INR inestable (n=5) y el 8% (n=2) consumía alcohol de forma ocasional o diaria (**Tablas 51a y 51b**):

Tabla 51a: Descripción de las complicaciones relacionadas con los ACO en la población de estudio

Complicaciones tratamiento ACO	n	%
Pacientes sin complicaciones	186	88.2
Pacientes con complicaciones	25	11.8
Total	211	100
▪ Total hemorrágicas	23	92
– Hemorrágicas AVK	13	57
– Hemorrágicas ACOD	10	43
▪ Total trombóticas	2	8

* ACO: anticoagulantes orales; AVK: antivitamina K; ACOD: anticoagulantes orales directos.

Tabla 51b: Descripción de las complicaciones relacionadas con los ACO en la población de estudio en relación con algunos FRCV e inestabilidad del INR

Complicaciones ACO + FRCV	n	%
Complicaciones + HTA	20	80
Complicaciones + Obesidad	15	60
Complicaciones + Tabaco	8	32
Complicaciones + INR inestable	5	20
Complicaciones + consumo OH	2	8

* ACO: anticoagulantes orales; HTA: hipertensión arterial; INR: *International Normalized Ratio*; OH: consume de alcohol

Por último, tras comprobar que el 23,2% (n=49) del total de pacientes del estudio había presentado complicaciones relacionadas con el tratamiento ACO, se evaluaron las causas más frecuentes de cambio de tratamiento anticoagulante en aquellos/as pacientes del estudio que antes de tener pautado el tratamiento actual tomaban otro fármaco ACO diferente. La causa de cambio de tratamiento más frecuente registrada, con un 48,82% (n=20) fue la inestabilidad del INR, y, en segundo lugar, con un 22,45% (n=11) se encontraban, por una parte, las complicaciones hemorrágicas y, por otra parte, la comodidad en cuanto a la posología, las interacciones y la frecuencia de los controles de tratamiento requeridos (**Tabla 52**):

Tabla 52: Análisis de las causas más frecuentes de cambio de tratamiento anticoagulante en la población de estudio

Causas del cambio de ACO	n	%
INR inestable	20	40,82
Hemorragias	11	22,45
Comodidad	11	22,45
Fracaso terapéutico	3	6,12
Otras	4	8,16
Total	49	100

8.2 Evaluación de la adherencia terapéutica

La escala MMAS-8 se pasó dos veces a cada paciente (test-retest). Al realizar el test-retest, 145 pacientes en el test (68,7%) y 155 en el retest (73,46%) se encontraban en la categoría de adherencia alta, 54 (25,6%) y 45 (21,32%) en la categoría de adherencia moderada; y 12 (5,7%) y 11 (5,21%) en la categoría de adherencia baja. En la **Tabla 53** se indica la puntuación media de la escala en la medición test-retest.

Tabla 53: Puntuaciones totales antes-después

	Media	DE	CCI	IC 95%
Antes	7,59	0,78	0,458	(0,344; 0,558)
Después	7,63	0,74		

*DE: Desviación estándar; CCI: Coeficiente de correlación intraclass; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

8.3 Análisis de las propiedades psicométricas de la escala

8.3.1 Fiabilidad

Se evaluó la fiabilidad analizando la consistencia interna y la estabilidad temporal.

Para la consistencia interna se obtuvo un resultado del Coeficiente Omega de McDonald de 0'69 para la escala, con un IC95% (0517-0'777). Este resultado indica que la consistencia interna puede considerarse moderada.

En cuanto a la estabilidad temporal, la **Tabla 54** muestra el número y porcentaje de respuestas en cada ítem en las dos mediciones realizadas. Se observa que el ítem 6 toma el valor 1 en todos los casos y que los ítems 3, 4 y 5 presentan varianza casi-cero. En la **Tabla 55** se analiza la concordancia antes-después en las respuestas a los ítems de MMAS-8, donde se observó un índice de Kappa de 0'422 y 0'432 para los ítems 1 y 8 respectivamente, que se traduce en una concordancia moderada para dichos ítems, mientras que en el resto de los ítems la concordancia fue débil o pobre.

Tabla 54: Escala MMAS-8 (antes y después)

		ANTES		DESPUES	
		n	%	n	%
P1	0	32	15.2	31	14.7
	1	179	84.8	180	85.3
P2	0	14	6.6	15	7.1
	1	197	93.4	196	92.9
P3	0	4	1.9	4	1.9
	1	207	98.1	207	98.1
P4	0	7	3.3	6	2.8
	1	204	96.7	205	97.2
P5	0	208	98.6	210	99.5
	1	3	1.4	1	0.5
P6	1	211	100.0	211	100.0
P7	0	11	5.2	11	5.2
	1	200	94.8	200	94.8
P8	2	8	3.8	3	1.4
	3	39	18.5	31	14.7
	4	164	77.7	177	83.9

*MMAS-8: 8-item Morisky Medication Adherence Scale; P1 a P8: Ítem 1 al Ítem 8 de la Escala MMAS-8; n: número de pacientes; %: porcentaje



Tabla 55: Estabilidad temporal (Resultados test-retest)

Concordancia antes-después en las respuestas a los ítems de MMAS-8

Antes			Después		Kappa	IC 95%
	0	1	0	1		
P1	0	n	16	16	0,422	(0,253; 0,591)
		%	50,0	50,0		
	1	n	15	164		
		%	8,4	91,6		
P2	0	n	4	10	0,222	(-0,001; 0,445)
		%	28,6	71,4		
	1	n	11	186		
		%	5,6	94,4		
P3	0	n	0	4	-0.019	(-0.018; -0.006)
		%	0,0	100		
	1	n	4	203		
		%	1,9	98,1		
P4	0	n	1	6	0,127	(-0,143; 0,397)
		%	14,3	85,7		
	1	n	5	199		
		%	2,5	97,5		
P5	0	n	207	1	-0.007	(-0.016; 0,002)
		%	99,5	0,5		
	1	n	3	0		
		%	100	0,0		
P6	0	n	0	0	-	-
		%	0,0	0,0		
	1	n	0	211		
		%	0,0	100		
P7	0	n	3	8	0,233	(-0,02; 0,485)
		%	27,3	72,7		
	1	n	8	192		
		%	4,0	96,0		
P8	0	n	0	0	0,432	0,284; 0,562
		%	0,0	0,0		
	1	n	0	0		
		%	0,0	0,0		
	2	n	0	0		
		%	0,0	0,0		
	3	n	0	1		
		%	0,0	0,0		
	4	n	0	2		
		%	0,0	0,0		
	5	n	0	0		
		%	0,0	0,0		
	6	n	0	0		
		%	0,0	0,0		
	7	n	0	0		
		%	0,0	0,0		
	8	n	0	0		
		%	0,0	0,0		

*MMAS-8: 8-item Morisky Medication Adherence Scale; P1-P8: ítem 1 al ítem 8 de la MMAS-8; n: número de pacientes; %: porcentaje

8.3.2 Validez

El análisis realizado para determinar la validez de constructo mostró que el ítem 6 tomaba el valor 1 en todos los casos. Los ítems 3, 4 y 5 presentaban varianza casi-cero y el resto de los ítems presentaban muy poca variabilidad, por lo que no se llega a estimar ninguna estructura factorial.

En cuanto a la capacidad predictiva del MMAS-8 para identificar pacientes con adherencia alta o media/baja adherencia en pacientes que toman AVK (**Tabla 56**), se encontró una sensibilidad baja [61,6% (51,3-71,9)] una especificidad muy baja [24,4% (11,3-37,5)] y un valor predictivo negativo (VPN) muy bajo, del 23,3% (10,7-35,9) frente a la estabilidad del INR. Respecto a los pacientes que tomaban ACOD, la sensibilidad fue baja [71,6% (61,8-81,4)], mientras que la especificidad y VPN, fue del 0% en ambos casos (**Tabla 57**) frente al registro de dispensación del fármaco en farmacia.

Tabla 56: Indicadores de validez de criterio de la adherencia medida por el cuestionario MMAS-8 frente al patrón oro INR en población con fármacos AVK

	Alta adherencia MMAS-8	Baja o media adherencia MMAS-8
INR estable	53	33
INR inestable	31	10

*International Normalized Ratio (INR); MMAS-8: 8 ítem Morisky Medication Adherence Scale

Sensibilidad 61,6% (51,3-71,9)

Especificidad 24,4% (11,3-37,5)

Valor predictivo positivo VPP 63,1 (52,8-73,4)

Valor predictivo negativo VPN 23,3 (10,7-35,9)

Cociente de probabilidad positivo 0,815 (0,640-1,037)

Cociente de probabilidad negativo 1,574 (0,862-2,873)

Tabla 57: Indicadores de validez de criterio de la adherencia medida por el cuestionario MMAS-8, frente al patrón oro dispensación en población con fármacos ACOD

	Alta adherencia MMAS-8	Baja o media adherencia MMAS-8
Dispensación completa	58	23
Dispensación incompleta	3	0

*MMAS-8: 8 ítem Morisky Medication Adherence Scale

Sensibilidad 71,6% (61,8-81,4)

Especificidad 0%

Valor predictivo positivo VPP 95,1 (89,7-1,00)

Valor predictivo negativo VPN 0

Cociente de probabilidad positivo 0,716 (0,624-0,821)

Cociente de probabilidad negativo –



9. DISCUSIÓN





9 DISCUSIÓN

9.1 Análisis de propiedades psicométricas del MMAS-8 y resultados

Al realizar el análisis de sus propiedades psicométricas, la escala MMAS-8 (278), (332), (333) de adherencia terapéutica en su versión en español, no mostró una buena adecuación para su utilización en población española en tratamiento con anticoagulantes orales.

Esta escala presentó una consistencia interna moderada, una escasa estabilidad temporal y los valores de los ítems fueron casi constantes, de forma que no permitieron confirmar la estructura unidimensional propuesta por el autor. Por todo ello, esta escala no debería utilizarse de forma habitual en la práctica clínica, así como tampoco en estudios cuyo objetivo sea evaluar la adherencia terapéutica a los anticoagulantes orales.

En cuanto a los indicadores de validez de criterio de la adherencia medida por el cuestionario MMAS-8 (278), (332), (333) frente a la estabilidad del INR, considerada “*Gold standard*” o patrón oro en la población tratada con anticoagulantes AVK, así como frente a la dispensación farmacéutica en los pacientes en tratamiento con ACOD, estos mostraron una baja sensibilidad, también una baja especificidad, así como un bajo valor predictivo positivo (VPP) y un bajo valor predictivo negativo (VPN).

Por otro lado, los resultados de la validez de criterio deben ser interpretados con cautela, ya que el uso del control de INR y los datos de dispensación como “*Gold standard*” está limitado por la posibilidad de que el/la paciente tenga un INR inestable por razones diferentes de la falta de adherencia en el primer caso, y en el segundo caso porque la recogida de la medicación en la farmacia no implica la toma correcta de la medicación. Incluso, también existe la posibilidad de que el/la paciente recogiera menos envases debido a hospitalizaciones de menos de 2 semanas de duración o a la realización de prescripciones manuales en domicilio.

Además, este estudio muestra diferencias significativas en las propiedades psicométricas de la escala, en comparación con estudios realizados previamente en los que se evaluó la validez de criterio del MMAS-8 en pacientes tratados con AVK. El estudio realizado por **Marques et al.** (353) reportó una sensibilidad del 55% y una especificidad del 45%, el estudio de **Wang et al.** (354) reportó una sensibilidad del 73% y una especificidad del 35,6%, mientras que los resultados de **nuestro estudio** muestran una sensibilidad moderada pero una especificidad notablemente más baja. Hay que tener en cuenta que estos resultados no son directamente comparables debido a que se utilizaron diferentes puntos de corte de TRT para definir la estabilidad del INR (50% y 80%, respectivamente). Por otra parte, en el presente estudio, la especificidad para los/as pacientes

en tratamiento con ACOD fue del 0%, resultado que indica una limitada capacidad del cuestionario MMAS-8 (278), (332), (333) para discriminar entre pacientes adherentes y no adherentes en esta población en concreto. También hay que tener en cuenta que este resultado está limitado de forma considerable, ya que acepta el acto de recoger la medicación de la farmacia como “*Gold standard*” de adherencia terapéutica, introduciendo un sesgo significativo, teniendo en cuenta que la dispensación farmacéutica al sujeto no implica que este tome la medicación. Si bien, una buena especificidad implica la existencia de pocos falsos positivos, es decir, que los/as pacientes identificados como no adherentes realmente lo son, la falta de dispensación del fármaco garantiza de forma fehaciente la mala adherencia, por lo que el cuestionario, de estar mejor estructurado debería tener mejor especificidad.

El cuestionario MMAS-8 (278), (332), (333) ha sido evaluado en poblaciones diferentes a las originarias. Un estudio realizado en Irán, en pacientes con hipertensión arterial (HTA), mostró unas propiedades psicométricas adecuadas [α de Cronbach=0,7; concordancia test-retest ($r=0,940$; $p<0,001$); S: 92,8%; E: 22,3%; VPP: 52,9%; VPN: 76,7%] (334). La versión brasileño-portuguesa del cuestionario también fue evaluada para pacientes hipertensos presentando una consistencia interna moderada [α de Cronbach: 0,68; fiabilidad test-retest satisfactoria (r de Spearman: 0,928; $p<0,001$); S:86,1%; E: 31,2%; VPP: 57,4%; VPN: 68,3%] (335). Sin embargo, la versión francesa de este cuestionario, que fue evaluada en pacientes hipertensos mostró una consistencia interna baja (α Cronbach: 0,54) (364).

Este cuestionario también ha sido evaluado para patologías crónicas diferentes a las originarias, como por ejemplo, en pacientes con osteoporosis en tratamiento con bifosfonatos (339) [α de Cronbach:0,79; CCI fue 0,83 (IC 95%: 0,76-0,88)], también en población malaya con diabetes tipo 2 [α de Cronbach=0,67; fiabilidad test-retest de 0,816 ($p<0,001$)] (340), y en población tailandesa con diabetes tipo 2 [α de Cronbach=0,61; concordancia test-retest excelente (CCI= 0,83; $p<0,001$)] (342). Igualmente, la versión china del cuestionario MMAS-8 de Shi et al. (341) evaluada para pacientes con lupus eritematoso sistémico mostró una consistencia interna alta (α de Cronbach=0,82) y una fiabilidad test-retest excelente (CCI=0,947; $p<0,001$), aunque el análisis exploratorio identificó tres dimensiones, a diferencia del originario que proponía unidimensionalidad. Además, el estudio realizado en población de África sub-sahariana de Tandon et al. (365) mostró ser adecuado para pacientes con diabetes tipo 2, [α de Cronbach: 0,47; S:75%; E: 48,4%; VPP: 56%; VPN: 68,2%].

A diferencia de los estudios anteriores, al evaluarse el MMAS-8 en población española con diabetes mellitus, en el estudio realizado por Martínez-Pérez et al. (280) se demostró que las

propiedades psicométricas de este cuestionario no eran adecuadas para medir la adherencia terapéutica en estos pacientes, [α de Cronbach: 0,40; coeficiente de correlación intraclase : 0,718 (IC del 95%: 0,564, 0,823)]. Asimismo, el estudio realizado en Singapur en pacientes con diabetes de Wang et al. (354) sobre la escala original de 4 ítems Morisky-Green-Levine, la cual se adaptó y a partir de la cual se desarrolló la MMAS-8, concluyó que dicha escala tampoco era una medida adecuada para evaluar la adherencia terapéutica en población con diabetes.

Los resultados obtenidos en el presente estudio reafirman la importancia de contar con una herramienta validada para medir la adherencia terapéutica en aquellos/as pacientes que precisan tratamiento con anticoagulantes orales. Asimismo, se subraya la necesidad de evitar el uso rutinario en la práctica clínica habitual de herramientas no validadas, ya que estas podrían no ser adecuadas, ni tampoco efectivas para la medición de la adherencia en una población determinada, en este caso, en pacientes con tratamiento anticoagulante oral crónico. Y el hecho de seguir utilizándolas, a pesar de no estar validadas podría enmascarar la realidad.

Siguiendo con los datos obtenidos en el presente estudio, queremos destacar que el 60,7% de los/as pacientes presentaba algún tipo de cardiopatía, el 31,8% del total de los/as pacientes presentaba un $FG \leq 60$ ml/min, el 28,4% estaban diagnosticados de diabetes mellitus, el 85,2% sufrían de hipertensión arterial, el 63,5% presentaba hipercolesterolemia y el 31,8% presentaba alguna enfermedad respiratoria (EPOC, SAHS, etc.). Estos datos ponen de manifiesto la nada despreciable tasa de comorbilidades de los/as pacientes tratados con anticoagulantes orales de forma crónica en una población española y mediterránea como la estudiada, así como la presencia de FRCV en estos/as pacientes. Además, estos datos indican que los/as pacientes que precisan anticoagulación oral son, a menudo pacientes pluripatológicos/as y polimedicados/as, y este factor incrementa todavía más la importancia de una correcta adherencia terapéutica en esta población, no solo a los anticoagulantes orales sino a todo su tratamiento crónico, para asegurar la eficacia y evitar posibles complicaciones derivadas o interacciones. Con respecto a esto último, llama la atención que un elevado número de pacientes participantes en el estudio objeto de esta tesis, al responder al cuestionario MMAS-8, y más concretamente al ítem de “si alguna vez olvidaban tomar la medicación anticoagulante”, respondían de forma rotunda “claro que no”, a la vez que justificaban que conocían la importancia del tratamiento anticoagulante, así como los riesgos de no tomarlo de forma correcta. Aunque la concienciación de los/as pacientes por parte de los/as profesionales sanitarios/as sobre este tratamiento sea de suma importancia y pueda favorecer una mejor adherencia y evitar complicaciones, habría que extender la formación y concienciación de los/as pacientes en cada uno de sus tratamientos

crónicos por los mismos motivos, ya que, también llama la atención el hecho de que estos/as pacientes, al responder a la pregunta anterior, añadieran que “nunca olvidarían su tratamiento anticoagulante, no así otros tratamientos como el del colesterol o la tensión que no eran tan importantes”.

En cuanto a los hábitos registrados, el 80,1% de la población encuestada negaba el consumo de alcohol, mientras que el 8,1% refería un consumo ocasional y el 11,8% consumía alcohol diariamente. El 9% de los/as pacientes eran fumadores activos/as, y el 27% eran exfumadores/as. Cabe destacar que solo el 28% de la población estudiada presentaba un IMC \leq 24,9, el 32,2% presentaba un IMC de entre 25 y 29,9 y un 39,8% presentaba un IMC \geq 30. Teniendo en cuenta la influencia de un peso saludable versus obesidad en la presentación de FA, reflejada en estudios como el de Miller et al. (121) nos alertan y reafirman en la necesidad de trabajar en la prevención de los factores de riesgo cardiovascular en Atención Primaria, ya que a su vez estos podrían prevenir en muchos casos patologías tan importantes como la FA.

Asimismo, en relación con la importancia de unos hábitos saludables, así como de la presencia o no de factores de riesgo cardiovascular, se evaluó el grado de asociación entre algunos de estos factores de riesgo y la inestabilidad del INR en la población tratada con anticoagulantes orales clásicos, para evaluar la importancia de estos en la población estudiada. En este caso, no se observó asociación entre las variables estudiadas, aunque esto podría deberse al reducido tamaño muestral disponible para estas mediciones.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, con este trabajo también se pretende contribuir a la visualización de la labor de los/as profesionales que conforman la atención primaria, ya que somos la puerta de entrada para la mayoría de los/as pacientes y la base tanto para la prevención y promoción de su salud como para su abordaje integral, siendo imprescindible para este abordaje óptimo el trabajo multidisciplinar y en equipo junto con el resto de profesionales sanitarios/as implicados/as en la salud de la población. Además, los/as profesionales de atención primaria contamos con la ventaja de conocer bien a nuestros/as pacientes, su entorno sociofamiliar, su estilo de vida, así como la forma en que viven su salud, sus enfermedades e incluso sus tratamientos, ya que somos el escalón más accesible para resolver sus dudas, escuchar sus inquietudes, ofrecerles consejo, y facilitar el seguimiento estrecho cuando este sea necesario. Por todo ello, creemos que es de vital importancia para mejorar la atención a nuestros/as pacientes replantearse cada cierto tiempo algunas estrategias, entre las que estaría el poder asegurar, en medida de lo posible, una correcta adherencia terapéutica. Por otra parte, este objetivo no será posible si no se promueve, entre otras cosas, la elaboración de

cuestionarios de adherencia terapéutica adecuados y validados con la colaboración de los/as profesionales de atención primaria, o si no se da la suficiente importancia a evaluar correctamente los cuestionarios que ya se están utilizando en la práctica clínica aún sin estar validados, ya que este hecho podría entorpecer tanto el camino hacia el conocimiento de la situación real en términos de adherencia como las estrategias dirigidas a mejorarla.

9.2 Limitaciones del estudio

En cuanto a las limitaciones del presente estudio, se debe tener en cuenta que los pacientes fueron reclutados únicamente en 2 centros de salud y que el muestreo consecutivo no probabilístico del estudio podría incluir un sesgo de selección, ya que los pacientes que más acudían a las consultas de Atención Primaria tenían más posibilidades de participar en el estudio. Sin embargo, la gran accesibilidad a la atención primaria en España, donde, en el año 2022, el 77% de la población española a partir de 16 años acudió al menos una vez a su médico/a de familia durante los doce meses previos a la entrevista, minimiza este sesgo (366).

Otra limitación fue la respuesta al ítem 6 de la versión en español del cuestionario MMAS-8 (278), (332), (333), que pregunta a el/la paciente anticoagulado con ACOD si cuando tiene buen control de su enfermedad deja de tomar el anticoagulante. Esta es una dificultad asumida en todos los estudios que han empleado el cuestionario en pacientes tratados/as con ACOD como los de Castelluci et al. (254) o Bonsu et al. (349) . Y aunque la monitorización mediante el recuento de comprimidos podría haber proporcionado una medida más precisa de la adherencia, se ha demostrado que el recuento de comprimidos puede tanto sobrestimar como infraestimar la adherencia (271).

9.3 Fortalezas del estudio

En cuanto a las fortalezas del estudio, destacamos que éste ha sido realizado durante la práctica clínica real, en el ámbito de Atención Primaria por una misma investigadora, que trabajó de forma consecutiva en los dos centros de salud. El hecho de que fuera realizado durante la práctica clínica real en un entorno utilizado por los pacientes de forma habitual favoreció la comodidad y la confianza de los pacientes a la hora de participar en el estudio. Se trata pues de un estudio pragmático y por tanto trasladable a la práctica clínica real.

El sistema nacional de salud español es público, con una red de centros de salud que dan una cobertura poblacional muy amplia, alcanzada en pocos países del mundo, hecho que facilita las visitas de seguimiento por la gran accesibilidad, y el acceso de la población a los fármacos, que

además están financiados parcial o totalmente. Este factor podría contrarrestar, al menos en parte, el todavía elevado coste de los ACOD en España. Por ello nos diferenciamos del estudio italiano (367), en el que se sugiere que el estatus socioeconómico podría afectar tanto a la prescripción como a la adherencia a los ACOD. También se diferencia de otros estudios realizados a nivel hospitalario donde el seguimiento del paciente presenta más dificultades.

Otra fortaleza del estudio se basa en que en el análisis de datos se han incluido las comorbilidades más frecuentes en los/as pacientes anticoagulados, así como también algunos hábitos como el tabaquismo y el consumo de alcohol, ofreciendo una visión integral de la población estudiada.

También consideramos una fortaleza del estudio su alineamiento con la Estrategia de “No hacer” del Ministerio de Sanidad para abandonar las prácticas de bajo valor que no aportan beneficios a la población ni al sistema sanitario. Por ende, concluimos que no debe emplearse esta escala en la práctica clínica para pacientes anticoagulados/as, ya que no aporta los indicadores necesarios para que la conclusión que aborda si el/la pacientes es adherente o no sea válida.

9.4 Futuras líneas de investigación

En futuros estudios podría valorarse incorporar nuevos métodos de valoración de la adherencia, sobre todo los directos, y obtener métodos de medición de los niveles en plasma o en orina de los anticoagulantes orales.

Por otra parte, consideramos de gran importancia construir nuevas escalas que presenten mejores indicadores de validez para los pacientes tratados con anticoagulantes orales, donde las consecuencias de una mala adherencia pueden ser incluso más graves que en otras patologías crónicas. Una baja adherencia ha demostrado un mayor riesgo tanto tromboembólico como hemorrágico, asociados a estos fármacos y/o a patologías como la fibrilación auricular (251), (252), (264). Dicho de otra forma, disponer de herramientas adecuadas para medir la adherencia en pacientes tratados/as con anticoagulantes orales podría ayudar a los/as profesionales de la salud de Medicina y Enfermería a detectar estos riesgos relacionados con la baja adherencia, y motivar las intervenciones dirigidas a prevenir aquellos riesgos que dependen de la correcta adherencia, pudiendo contribuir a mejorar la salud y la calidad de vida de la población.

10. CONCLUSIONES





10 CONCLUSIONES

11.1 Para el objetivo principal

La versión en español de la escala *Morisky Medication Adherence Scale* de 8 ítems (MMAS-8) presenta moderada consistencia interna, escasa estabilidad temporal, los valores de sus ítems permanecen casi constantes, y no permite confirmar la estructura unidimensional propuesta por el autor.

Puede concluirse que esta escala, diseñada para pacientes con HTA, pero utilizada en la práctica clínica en otras patologías, no sería adecuada para medir la adherencia terapéutica en los pacientes tratados con anticoagulantes orales en España.

11.2 Para los objetivos específicos

- 1- La edad media de los/as participantes fue de 75,6 años (DE 12,6). El 57,35% fueron hombres y el 42,7%. El 74,4% eran independientes para sus ABVD.
 - a. La fibrilación auricular fue la indicación de ACO más frecuente (82%), seguida de la TVP de repetición, y ser portador/a de prótesis valvular cardíaca.
 - b. El 59,7% tomaba AVK (Acenocumarol) y el 39,8% ACOD. La dispensación farmacéutica de los ACOD fue completa para el 96,4%.
 - c. En los pacientes tratados con AVK, el INR se mantuvo en rango en el 67,7%.
 - d. La causa de cambio de tratamiento ACO más frecuente fue el mal control de INR en el 40,8% de los/as pacientes, y en segundo lugar se encontraban tanto los antecedentes de complicaciones hemorrágicas del tratamiento como la mayor comodidad de otras alternativas terapéuticas.
 - e. Un 11,8% presentaron complicaciones relacionadas con los ACO, siendo la mayoría de tipo hemorrágico.
 - f. Las prevalencias de comorbilidades fueron: HTA (85,3%), Dislipemia (63,5%) Cardiopatías (60,7%) EPOC (31,8%), y Diabetes (28,4%).
- 2- La prevalencia del consumo de alcohol fue del 19,9%. No se observó asociación entre el consumo de alcohol y la inestabilidad del INR en los/as pacientes del estudio en tratamiento con AVK.
- 3- La prevalencia de sobrepeso u obesidad fue de 72%. No se observó asociación entre la presencia de sobrepeso u obesidad y la inestabilidad del INR en los/as pacientes en tratamiento con AVK.

- 4- La prevalencia de tabaquismo fue del 9%, No se observó asociación entre el tabaquismo activo y la inestabilidad de INR en los pacientes en tratamiento con AVK.
- 5- No se pudo demostrar asociación significativa entre el consumo activo de (ambos) alcohol y tabaco y la inestabilidad de INR.
- 6- Al añadir la variable obesidad al consumo activo de tabaco y alcohol tampoco se pudo demostrar asociación con la inestabilidad de INR.
- 7- En cuanto a los pacientes que presentaron complicaciones relacionadas con el tratamiento ACO, el 80%, presentaba HTA, el 60% obesidad, el 32% eran fumadores/as activos/as, el 20% tenía un mal control de INR y el 8% consumía alcohol ocasional o diariamente.



11. BIBLIOGRAFIA





11 BIBLIOGRAFÍA

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016 Apr 29;118(9):1340-7. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841. PMID: 27126645.
2. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la Causa de Muerte. Primer semestre 2023 (datos provisionales) y año 2022 (datos definitivos). Madrid: INE; 2023
3. Alcalá López JE, Maicas Bellido C, Hernández Simón P, Rodríguez Padial L. Cardiopatía isquémica: concepto, clasificación, epidemiología, factores de riesgo, pronóstico y prevención. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2017 Jun;12(36):2145-52. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.06.010>
4. Cisneros Sánchez Liliam Gretel, Carrazana Garcés Ediunys. Factores de riesgo de la cardiopatía isquémica. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2013 Dic; 29(4): 369-378.
5. Antman EM, Loscalzo J. Cardiopatía isquémica. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e*. McGraw-Hill Education; 2022. Accessed febrero 12,2025. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3118§ionid=26801703>
6. Fernández-Bergés D, Buitrago Ramírez F, Palomo Cobos L, Lozano Mera L, González-Fernández MR, Rubini A, Ramírez Moreno JM, Robles Pérez-Monteoliva NR, Félix-Redondo FJ. Incidencia de cardiopatía isquémica en el estudio HERMEX y su asociación con los factores de riesgo cardiovascular clásicos [Incidence of ischemic heart disease in the HERMEX study and its association with classical cardiovascular risk factors]. *Semergen*. 2022 Mar;48(2):88-95. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2021.09.007. Epub 2021 Oct 23. PMID: 34702607.
7. Abadal LT, Puig T, Balaguer Vintró I. Accidente vascular cerebral: incidencia, mortalidad y factores de riesgo en 28 años de seguimiento. Estudio de Manresa [Incidence, mortality and risk factors for stroke in the Manresa Study: 28 years of follow-up]. *Rev Esp Cardiol*. 2000 Jan;53(1):15-20. Spanish. PMID: 10701318.
8. Cardona Portela P, Escrig Avellaneda A. Enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso [Small vessel cerebrovascular disease]. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2018 Oct-Dec;35(4):185-194. Spanish. doi: 10.1016/j.hipert.2018.04.002. Epub 2018 May 9. PMID: 29753656.
9. Novo AC, Pinzón-Benavides PA, Rozas-Fernández P, Martínez-Palicio M, García-Rúa A, Antón-González C, Casado-Menéndez I, Suárez-Moro R, Temprano-Fernández MT. Accidente isquémico y ¿transitorio? Resonancia magnética en el AIT: experiencia de 106 casos [Ischaemic or transient attack? Magnetic resonance imaging in transient ischaemic attack: a review of 106 cases]. *Rev Neurol*. 2022 Dec 1;75(11):333-339. Spanish. doi: 10.33588/rn.7511.2022232. PMID: 36440745; PMCID: PMC10280743.
10. Ustrell-Roig X, Serena-Leal J. Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares [Stroke. Diagnosis and therapeutic management of cerebrovascular disease]. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Jul;60(7):753-69. Spanish. PMID: 17663860.
11. Sorribes Capdevila M, Alzamora Sas MT, Vila Morientes N, Forés Raurell R, Vicheto Capdevila M, Heras Tebar A. Abordaje de los ictus: colaboración entre Atención Primaria y Especializada. *Semergen*. 2005 Jul;31(7):314-8.

12. Ramírez-Moreno JM, Muñoz Vega P, Espada S, Bartolomé Alberca S, Aguirre J, Peral D. Association between self-perceived psychological stress and transitory ischaemic attack and minor stroke: A case-control study. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020 Oct;35(8):556-562. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2017.09.012. Epub 2017 Dec 23. PMID: 29277523.
13. Reverté-Villarroya S, Suñer-Soler R, Sauras-Colón E, Zaragoza-Brunet J, Fernández-Sáez J, Lopez-Espuela F. Ictus isquémico y factores de riesgo vascular en el adulto joven y el adulto mayor. Estudio retrospectivo de base comunitaria (2011-2020) [Ischemic stroke and vascular risk factors in young and older adults. Community-based retrospective study (2011-2020)]. *Aten Primaria*. 2023 Jun;55(6):102623. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2023.102623. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37086593; PMCID: PMC10148073.
14. Purroy F, Montalà N. Epidemiology of stroke in the last decade: a systematic review. *Rev Neurol*. 2021 Nov 1;73(9):321-336. English, Spanish. doi: 10.33588/rn.7309.2021138. PMID: 34676530.
15. Jameson JL, Fauci AS. Accidente cerebrovascular. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J., eds. *Harrison Principios de Medicina Interna, 20e*. McGraw-Hill Education; 2020. Accessed febrero 16, 2025. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2943§ionid=247707611>
16. Simal Hernández P, Guiu-Guia JM, Hernández Meléndez T, Aparicio Azcárraga P, Comité Institucional de la Estrategia en ICTUS del SNS. Logros y retos en la atención del ictus en España: desde la Estrategia del Sistema Nacional de Salud al Plan de Acción Europeo 2018-2030: perspectivas21_simal_guiuguia_hernandez. *Rev Esp Salud Pública [Internet]*. 29 de octubre de 2021 [citado 12 de febrero de 2025];95:5 páginas. Disponible en: <https://ojs.sanidad.gob.es/index.php/resp/article/view/660>
17. Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa A. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en España [Epidemiology of cerebrovascular disease in Spain]. *Clin Investig Arterioscler*. 2013 Nov-Dec;25(5):211-7. Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2013.10.006. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24238835.
18. García Pastor A, López-Cancio Martínez E, Rodríguez-Yáñez M, Alonso de Leciñana M, Amaro S, Arenillas JF, Ayo-Martín O, Castellanos M, Fuentes B, Freijo MM, Gomis M, Gómez Choco M, Martínez Sánchez P, Morales A, Palacio-Portilla EJ, Segura T, Serena J, Vivancos-Mora J, Roquer J; Ad hoc committee of the Spanish Society of Neurology's Cerebrovascular Disease Study Group. Recommendations of the Spanish Society of Neurology for the prevention of stroke. Interventions on lifestyle and air pollution. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Jun;36(5):377-387. doi: 10.1016/j.nrleng.2020.05.020. Epub 2021 Mar 27. PMID: 34714236.
19. Reina Gutiérrez L, Carrasco Carrasco E, Jiménez Hernández S, Ruiz-Artacho P, Gil Gil I, Caballer Rodilla J. Enfermedad tromboembólica venosa en atención primaria. Barcelona: Esmon Publicidad S.A.; 2017. ISBN 978-84-17394-39-4. Accessed febrero 16, 2025. Disponible en: <https://semergen.es/files/docs/grupos/vasculopatias/tromboembolica-atencion-primaria.pdf>
20. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):155-66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4. PMID: 19135613.

21. Carrasco-Carrasco J.E., Polo García J., Díaz Sánchez S. Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios con patología médica. Prevention of venous thromboembolic disease in outpatients with medical conditions. *Semergen*. 2010 Mar. [cited 2025 Feb 24];36(3):150–62. Spanish. doi:10.1016/j.semerg.2009.12.010
22. D'Alesandro M. Con la atención centrada en la TVP de los miembros inferiores. *Nursing (Ed española)*. 2016 Nov;33(6):42-8.
23. Fundación Española del Corazón. Tromboembolismo pulmonar [Internet]. [cited 2024 Feb 16]. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/tromboembolismo-pulmonar.html>.
24. Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2023 Apr;20(4):248-262. doi: 10.1038/s41569-022-00787-6. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36258120; PMCID: PMC9579604.
25. Monreal M, Jiménez D, Bikdeli B. RIETE Registry: Past, Present and Future. *Arch Bronconeumol*. 2022 Mar. [cited 2025 Feb 24];58(3):205-207. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.06.010. Epub 2021 Jun 24. PMID: 35312608.
26. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, Baker-Smith CM, Barone Gibbs B, Beaton AZ, Boehme AK, Commodore-Mensah Y, Currie ME, Elkind MSV, Evenson KR, Generoso G, Heard DG, Hiremath S, Johansen MC, Kalani R, Kazi DS, Ko D, Liu J, Magnani JW, Michos ED, Mussolino ME, Navaneethan SD, Parikh NI, Perman SM, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Shah NS, St-Onge MP, Thacker EL, Tsao CW, Urbut SM, Van Spall HGC, Voeks JH, Wang NY, Wong ND, Wong SS, Yaffe K, Palaniappan LP; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*. 2024 Feb 20;149(8):e347-e913. doi: 10.1161/CIR.0000000000001209. Epub 2024 Jan 24. Erratum in: *Circulation*. 2024 May 7;149(19):e1164. doi: 10.1161/CIR.0000000000001247. PMID: 38264914.
27. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):3-14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6. PMID: 26780736; PMCID: PMC4715842.
28. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI; ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Nov;34(11):2363-71. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304488. PMID: 25304324.
29. Reina Gutiérrez L, Carrasco Carrasco (coord.). Recomendaciones sobre profilaxis, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en Atención Primaria. Resumen del Documento de consenso SEACV-SEMERGEN. *Angiología*. 2015 Feb. 67(5):399-408. doi: 10.1016/j.angio.2015.02.001
30. Pava-Molano LF, Perafán-Bautista PE. Generalidades de la fibrilación auricular. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2016 Dec;23(S5):5-8.
31. Camm AJ, Lip GYH, Caterina RD, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. *Rev Esp Cardiol*. 2013 Jan;66(1):54.e1-54.e24.

32. Andrade JG, Deyell MW, Macle L, Wells GA, Bennett M, Essebag V, Champagne J, Roux JF, Yung D, Skanes A, Khaykin Y, Morillo C, Jolly U, Novak P, Lockwood E, Amit G, Angaran P, Sapp J, Wardell S, Lauck S, Cadrin-Tourigny J, Kochhäuser S, Verma A; EARLY-AF Investigators. Progression of Atrial Fibrillation after Cryoablation or Drug Therapy. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):105-116. doi: 10.1056/NEJMoa2212540. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36342178.
33. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, Bourguignon T, Angoulvant D, Ivanov F, Babuty D, Bernard A. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis*. 2015 Oct;108(10):530-9. doi: 10.1016/j.acvd.2015.06.002. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26184867.
34. Islam H, Puttagunta SM, Islam R, Kundu S, Jha SB, Rivera AP, Flores Monar GV, Sange I. Risk of Stroke With Mitral Stenosis: The Underlying Mechanism, Treatment, and Prevention. *Cureus*. 2022 Apr 3;14(4):e23784. doi: 10.7759/cureus.23784. PMID: 35518523; PMCID: PMC9063730.
35. García-Lledó A, Moya Mur JL, Balaguer Recena J, Díaz Caraballo E, García Pérez-Velasco J, Sanz Barrio A. Nonvalvular atrial fibrillation: the problem of an undefined definition. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014 Aug;67(8):670-1. doi: 10.1016/j.rec.2014.03.009. Epub 2014 Jun 27. PMID: 25037550.
36. Epelde F. Guías para el manejo de la fibrilación auricular. *Rev Clin Esp*. 2011 Feb;211(2):104.
37. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, Gupta D. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014 Jul;16(7):965-72. doi: 10.1093/europace/eut395. Epub 2014 Feb 16. PMID: 24534264; PMCID: PMC4070972.
38. Gleason KT, Nazarian S, Dennison Himmelfarb CR. Atrial Fibrillation Symptoms and Sex, Race, and Psychological Distress: A Literature Review. *J Cardiovasc Nurs*. 2018 Mar/Apr;33(2):137-143. doi: 10.1097/JCN.0000000000000421. PMID: 28628500; PMCID: PMC5733721.
39. Martín A. Tratamiento agudo de la fibrilación auricular en urgencias. *Rev Esp Cardiol Suplementos*. 2013 Jan;13:14-20.
40. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas LE, Chang P, Peterson ED, Piccini JP; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators and Patients. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015 Jul;8(4):393-402. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001303. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26058720.
41. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Sinagra G, Petrescu L, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med*. 2015 May;128(5):509-18.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.11.026. Epub 2014 Dec 20. PMID: 25534423.
42. Potpara TS, Polovina MM, Marinkovic JM, Lip GY. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed

- atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 12;168(5):4744-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.234. Epub 2013 Aug 1. PMID: 23958417.
43. Bakhai A, Darius H, De Caterina R, Smart A, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Zamorano JL, Shah M, Bramlage P, Kirchhof P. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation patients with or without specific symptoms: results from the PREFER in AF registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2016 Oct 1;2(4):299-305. doi: 10.1093/ehjqcco/qcw031. PMID: 29474715.
 44. Esato M, Chun YH, An Y, Ogawa H, Wada H, Hasegawa K, Tsuji H, Abe M, Lip GYH, Akao M. Clinical Impact of Asymptomatic Presentation Status in Patients With Paroxysmal and Sustained Atrial Fibrillation: The Fushimi AF Registry. *Chest.* 2017 Dec;152(6):1266-1275. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.004. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28823813.
 45. Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, Noseworthy PA, McCabe P, Weston SA, Roger VL, Chamberlain AM. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: Characteristics and prognostic implications. *Heart Rhythm.* 2016 Jul;13(7):1418-24. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.03.003. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26961300; PMCID: PMC4802367.
 46. G Valdivieso MG, Orozco-Beltrán D, López-Pineda A, Gil-Guillén VF, Quesada JA, Carratalá-Munuera C, Nouni-García R. Early Detection of Atrial Fibrillation in Community Pharmacies-CRIFAFARMA Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2022 Jan-Dec;27:10742484221078973. doi: 10.1177/10742484221078973. PMID: 35200057.
 47. Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, Krapf L, Lewalter T, Merioua I, Murin J, Naditch-Brûlé L, Ponikowski P, Rosenqvist M, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Brette S, Neill JO; RealiseAF investigators. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart.* 2012 Feb;98(3):195-201. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300550. Epub 2011 Sep 22. PMID: 21948959.
 48. Vanegas-Cadavid DI. Uso del monitor cardiaco implantable en fibrilación auricular. *RCC.* 2016;23:34-9. doi: 10.1016/j.rccar.2016.10.031
 49. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2013 Sep;34(35):2746-51. doi: 10.1093/eurheartj/ehs280. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23900699; PMCID: PMC3858024.
 50. Elliott AD, Middeldorp ME, Van Gelder IC, Albert CM, Sanders P. Epidemiology and modifiable risk factors for atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2023 Jun;20(6):404-417. doi: 10.1038/s41569-022-00820-8. Epub 2023 Jan 4. Erratum in: *Nat Rev Cardiol.* 2023 Jun;20(6):429. doi: 10.1038/s41569-023-00834-w. PMID: 36600003.
 51. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol.* 2021;74(5):437.e1-437.e116.
 52. Vallejo JM, Fillat AC, García VE, Fernández CS, Rabadán IR, Freixa-Pamias R. Prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular. Mejorar la protección en la era de la COVID-19. *Rev Esp Cardiol Suplementos.* 2021;21:9-17.

53. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):837-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24345399; PMCID: PMC4151302.
54. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I, Vartiainen E, Sans S, Pasterkamp G, Hughes M, Costanzo S, Donati MB, Jousilahti P, Linneberg A, Palosaari T, de Gaetano G, Bobak M, den Ruijter HM, Mathiesen E, Jørgensen T, Söderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB; BiomarCaRE Consortium. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017 Oct 24;136(17):1588-1597. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29038167; PMCID: PMC5657474.
55. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, Deswal A, Eckhardt LL, Goldberger ZD, Gopinathannair R, Gorenek B, Hess PL, Hlatky M, Hogan G, Ibeh C, Indik JH, Kido K, Kusumoto F, Link MS, Linta KT, Marcus GM, McCarthy PM, Patel N, Patton KK, Perez MV, Piccini JP, Russo AM, Sanders P, Streur MM, Thomas KL, Times S, Tisdale JE, Valente AM, Van Wagoner DR; Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193. Epub 2023 Nov 30. Erratum in: *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e167. doi: 10.1161/CIR.0000000000001207. Erratum in: *Circulation*. 2024 Feb 27;149(9):e936. doi: 10.1161/CIR.0000000000001218. Erratum in: *Circulation*. 2024 Jun 11;149(24):e1413. doi: 10.1161/CIR.0000000000001263. PMID: 38033089; PMCID: PMC11095842.
56. López Gude MJ, Rodríguez Bezos D, Rodríguez Barrios JM. Análisis de coste-utilidad del manejo de la fibrilación auricular concomitante en España. *Gaceta Sanitaria*. enero de 2010;59-65.
57. Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004 Mar;90(3):286-92. doi: 10.1136/hrt.2002.008748. Erratum in: *Heart*. 2007 Nov;93(11):1472. Murphy, N [corrected to Murphy, N F]. PMID: 14966048; PMCID: PMC1768125.
58. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006 Apr;27(8):949-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehi825. Epub 2006 Mar 9. PMID: 16527828.
59. Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, De Sousa J, Primo J, Leiria E, Rocha P. Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. *Rev Port Cardiol*. 2010 Mar;29(3):331-50. English, Portuguese. PMID: 20635561.
60. Juanatey JR, Ezquerro EA, Vidal JV, Caro JL, Acuña JG, Maqueda IG. Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. Estudio CARDIOTENS 1999 [Impact of hypertension in cardiac diseases in Spain. The CARDIOTENS Study 1999]. *Rev Esp Cardiol*. 2001 Feb;54(2):139-49. Spanish. doi: 10.1157/03008932054000220010139. PMID: 11181302.

61. Cabadés O'Callaghan A. El registro REGICOR y la epidemiología del infarto de miocardio en España: se hace camino al andar [The REGICOR registry and the epidemiology of myocardial infarction in Spain: forging a path]. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Apr;60(4):342-5. Spanish. PMID: 17521541.
62. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, González-Esteban J, Aznar J; Investigators of the PREV-ICTUS Study. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS [Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study]. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Jun;60(6):616-24. Spanish. doi: 10.1157/13107118. PMID: 17580050.
63. López Soto A, Formiga F, Bosch X, García Alegría J; en representación de los investigadores del estudio ESFINGE. Prevalencia de la fibrilación auricular y factores relacionados en pacientes ancianos hospitalizados: estudio ESFINGE [Prevalence of atrial fibrillation and related factors in hospitalized old patients: ESFINGE study]. *Med Clin (Barc)*. 2012 Mar 17;138(6):231-7. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2011.05.023. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21940001.
64. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol [Internet]*. 2012;65(1):47–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2011.08.008>
65. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol [Internet]*. 2014;67(4):259–69.
66. Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiology of atrial fibrillation in Spain in the past 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Jul;66(7):561-5. doi: 10.1016/j.rec.2013.02.012. Epub 2013 May 28. PMID: 24776206.
67. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006 Jul 11;114(2):119-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140. Epub 2006 Jul 3. Erratum in: *Circulation*. 2006 Sep 12;114(11):e498. PMID: 16818816.
68. Seguel R, Marianella. ¿Es posible prevenir la fibrilación auricular y sus complicaciones? *RMCLC*. 2012 Sep;23(6):732-41.
69. Morales-Bacas E, Duque-Holguera M, Portilla-Cuenca JC, Casado-Naranjo I. Fibrilación auricular y deterioro cognitivo: una revisión narrativa [Atrial fibrillation and cognitive impairment: a narrative review]. *Rev Neurol*. 2022 Nov 16;75(10):311-318. Spanish. doi: 10.33588/rn.7510.2022252. PMID: 36354300; PMCID: PMC10280770.
70. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association.

- Circulation. 2019 Mar 5;139(10):e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659. Erratum in: Circulation. 2020 Jan 14;141(2):e33. doi: 10.1161/CIR.0000000000000746. PMID: 30700139.
71. Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N, Jensen GB. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology*. 2003 Nov;14(6):666-72. doi: 10.1097/01.ede.0000091649.26364.c0. PMID: 14569181.
 72. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996 Oct;27(10):1760-4. doi: 10.1161/01.str.27.10.1760. PMID: 8841325.
 73. Andrew NE, Thrift AG, Cadilhac DA. The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in stroke: what progress has been made? *Neuroepidemiology*. 2013;40(4):227-39. doi: 10.1159/000343667. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23364221.
 74. Ceonodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries. *Stroke Res Treat*. 2017;2017:8593207. doi: 10.1155/2017/8593207. Epub 2017 May 28. PMID: 28634569; PMCID: PMC5467327.
 75. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov 15;68(20):2217-2228. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.048. PMID: 27855811.
 76. Wijesurendra RS, Casadei B. Atrial fibrillation: effects beyond the atrium? *Cardiovasc Res*. 2015 Mar 1;105(3):238-47. doi: 10.1093/cvr/cvv001. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25587048; PMCID: PMC4339707.
 77. Schnabel RB, Michal M, Wilde S, Wiltink J, Wild PS, Sinning CR, Lubos E, Ojeda FM, Zeller T, Munzel T, Blankenberg S, Beutel ME. Depression in atrial fibrillation in the general population. *PLoS One*. 2013 Dec 4;8(12):e79109. doi: 10.1371/journal.pone.0079109. PMID: 24324579; PMCID: PMC3850915.
 78. Blum S, Muff C, Aeschbacher S, Ammann P, Erne P, Moschovitis G, Di Valentino M, Shah D, Schläpfer J, Fischer A, Merkel T, Kühne M, Sticherling C, Osswald S, Conen D. Prospective Assessment of Sex-Related Differences in Symptom Status and Health Perception Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jun 30;6(7):e005401. doi: 10.1161/JAHA.116.005401. PMID: 28666988; PMCID: PMC5586278.
 79. Walters TE, Wick K, Tan G, Mearns M, Joseph SA, Morton JB, Sanders P, Bryant C, Kistler PM, Kalman JM. Symptom severity and quality of life in patients with atrial fibrillation: Psychological function outweighs clinical predictors. *Int J Cardiol*. 2019 Mar 15;279:84-89. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.101. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30442375.
 80. Randolph TC, Simon DN, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, Gersh BJ, Kowey PR, Reiffel JA, Naccarelli GV, Chan PS, Spertus JA, Peterson ED, Piccini JP; ORBIT AF Investigators and Patients. Patient factors associated with quality of life in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2016 Dec;182:135-143. doi: 10.1016/j.ahj.2016.08.003. Epub 2016 Aug 19. PMID: 27914493; PMCID: PMC5584577.
 81. Serpytis R, Navickaite A, Serpytiene E, Barysiene J, Marinskis G, Jatuzis D, Petrulioniene Z, Laucevicius A, Serpytis P. Impact of Atrial Fibrillation on Cognitive Function, Psychological

- Distress, Quality of Life, and Impulsiveness. *Am J Med.* 2018 Jun;131(6):703.e1-703.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.12.044. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29408019.
82. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, Meinertz T; ATRIUM Study Group. Management of patients with atrial fibrillation by primary-care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry. *Clin Cardiol.* 2014 May;37(5):277-84. doi: 10.1002/clc.22272. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24652779; PMCID: PMC6649363.
83. Meyre P, Blum S, Berger S, Aeschbacher S, Schoepfer H, Briel M, Osswald S, Conen D. Risk of Hospital Admissions in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2019 Oct;35(10):1332-1343. doi: 10.1016/j.cjca.2019.05.024. Epub 2019 May 24. PMID: 31492491.
84. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Hylek E, Naccarelli G, Go AS, Reiffel J, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2014 May;167(5):735-42.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2014.02.003. Epub 2014 Feb 17. PMID: 24766985; PMCID: PMC4006943.
85. Montero-Rincón GA. Prevención primaria en fibrilación auricular. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(S5):186-191
86. Lubitz SA, Yi BA, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation. *Heart Fail Clin.* 2010 Apr;6(2):239-47. doi: 10.1016/j.hfc.2009.12.004. PMID: 20347792; PMCID: PMC3073057.
87. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA.* 2004 Jun 16;291(23):2851-5. doi: 10.1001/jama.291.23.2851. PMID: 15199036.
88. Brugada R. Fibrilación auricular: la solución está en los genes? [Atrial fibrillation: is the solution in the genes?]. *Rev Esp Cardiol.* 1997 Jun;50(6):367. Spanish. doi: 10.1016/s0300-8932(97)73237-8. PMID: 9304158.
89. Healey JS, Connolly SJ. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *Am J Cardiol.* 2003 May 22;91(10A):9G-14G. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00227-3. PMID: 12781903.
90. Georgiopoulos G, Ntritsos G, Stamatelopoulos K, Tsioufis C, Aimo A, Masi S, Evangelou E. The relationship between blood pressure and risk of atrial fibrillation: a Mendelian randomization study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021 Feb 9;zwab005. doi: 10.1093/eurjpc/zwab005. Epub ahead of print. Erratum in: *Eur J Prev Cardiol.* 2021 Dec 20;28(14):1617. doi: 10.1093/eurjpc/zwab037. PMID: 33556963.
91. Aksnes TA, Kjeldsen SE. A link between hypertension and atrial fibrillation: methods of treatment and prevention. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010 Nov;8(6):769-74. doi: 10.2174/157016110793563807. PMID: 20626338.
92. Ram CVS. The latest hypertension guidelines: from encryption to decryption, finally! *J Hypertens.* 2023 Dec 1;41(12):2072-2073. doi: 10.1097/HJH.0000000000003548. Epub 2023 Nov 2. PMID: 37909130.

93. Kim D, Yang PS, Kim TH, Jang E, Shin H, Kim HY, Yu HT, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Ideal Blood Pressure in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Sep 11;72(11):1233-1245. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.076. PMID: 30190001.94.
94. Krijthe BP, Leening MJ, Heeringa J, Kors JA, Hofman A, Franco OH, Witteman JC, Stricker BH. Unrecognized myocardial infarction and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168(2):1453-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.057. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23332895.
95. González-Pacheco H, Márquez MF, Arias-Mendoza A, Álvarez-Sangabriel A, Eid-Lidt G, González-Hermosillo A, Azar-Manzur F, Altamirano-Castillo A, Briseño-Cruz JL, García-Martínez A, Mendoza-García S, Martínez-Sánchez C. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. *J Cardiol*. 2015 Aug;66(2):148-54. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.11.001. Epub 2014 Dec 3. PMID: 25480145.
96. Chao TF, Huang YC, Liu CJ, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Hsieh MH, Lip GY, Chen SA. Acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation with a CHA2DS2-VASc score of 0 or 1: a nationwide cohort study. *Heart Rhythm*. 2014 Nov;11(11):1941-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.003. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25101483.
97. Soliman EZ, Lopez F, O'Neal WT, Chen LY, Bengtson L, Zhang ZM, Loehr L, Cushman M, Alonso A. Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment-Elevation Versus Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2015 May 26;131(21):1843-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014145. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25918127; PMCID: PMC4447576.
98. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008 Feb;155(2):310-5. doi: 10.1016/j.ahj.2007.10.004. Epub 2007 Dec 19. PMID: 18215602.
99. 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 Mar 16;271(11):840-4. PMID: 8114238.
100. Marzal Martín D, Rodríguez Padiá L. Etiología y prevención de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2016 Jan. [cited 2025 Feb 24];16:8–11. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(16\)30008-5](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(16)30008-5). Disponible en: <https://www.revespcardiol.org><https://www.revespcardiol.org/es-etilogia-y-prevencion-de-la-fibrilacion-articulo-S1131358716300085>. [Cited 2025 Feb 16].
101. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med*. 2013 Jul;126(7):640.e9-17. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.11.024. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23601271.
102. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, Alonso A. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Aug;7(4):620-5. doi: 10.1161/CIRCEP.113.001244. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24907285; PMCID: PMC4230341.
103. Rosales Ricardo Y. Antropometría en el diagnóstico de pacientes obesos: una revisión. *Nutr. Hosp*. [Internet]. 2012 Dic [citado 2025 Feb 16]; 27(6): 1803-1809. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112012000600005&lng=es. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2012.27.6.6044>.

104. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, Eberly LE, Alonso A. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm*. 2011 Aug;8(8):1160-6. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.03.038. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21419237; PMCID: PMC3139831.
105. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, Prabhu S, Stub D, Azzopardi S, Vizi D, Wong G, Nalliah C, Sugumar H, Wong M, Kotschet E, Kaye D, Taylor AJ, Kistler PM. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):20-28. doi: 10.1056/NEJMoa1817591. PMID: 31893513.
106. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Saito A, Heianza Y, Anasako Y, Nishigaki Y, Yachi Y, Iida KT, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 25;57(4):427-36. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.641. PMID: 21251583.
107. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134. Epub 2010 Mar 18. PMID: 20299623.
108. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, Overvad K, Albertsen IE, Lane DA, Lip GY, Larsen TB. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart*. 2013 Aug;99(15):1093-9. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304036. Epub 2013 Jun 13. PMID: 23766449.
109. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2005 Dec 7;105(3):315-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.02.050. PMID: 16274775.
110. Lee SR, Choi EK, Rhee TM, Lee HJ, Lim WH, Kang SH, Han KD, Cha MJ, Cho Y, Oh IY, Oh S. Evaluation of the association between diabetic retinopathy and the incidence of atrial fibrillation: A nationwide population-based study. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 15;223:953-957. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.296. Epub 2016 Aug 21. PMID: 27589043.
111. Kwon S, Lee SR, Choi EK, Ahn HJ, Lee SW, Jung JH, Han KD, Oh S, Lip GYH. Association Between Atrial Fibrillation and Diabetes-Related Complications: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Care*. 2023 Dec 1;46(12):2240-2248. doi: 10.2337/dc23-0931. PMID: 37851370.
112. Linz D, Baumert M, Catcheside P, Floras J, Sanders P, Lévy P, Cowie MR, Doug McEvoy R. Assessment and interpretation of sleep disordered breathing severity in cardiology: Clinical implications and perspectives. *Int J Cardiol*. 2018 Nov 15;271:281-288. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.076. Epub 2018 Jul 23. PMID: 30049491.
113. Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2017 Mar 1;230:293-300. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.120. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28040290.
114. Pérez-Copete J, Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Marín F. Escalas de evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la fibrilación auricular. Thromboembolic and Bleeding Risk Scores in Atrial Fibrillation. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2016. [cited 2025 Feb 24];16:25-32. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(16\)30011-5](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(16)30011-5). Disponible en:

<https://www.revespcardiol.org/es-escalas-evaluacion-del-riesgo-tromboembolico-articulo-S1131358716300115> [Cited 2025 Feb 16]

115. Gažová A, Leddy JJ, Rexová M, Hlivák P, Hatala R, Kyselovič J. Predictive value of CHA2DS2-VASc scores regarding the risk of stroke and all-cause mortality in patients with atrial fibrillation (CONSORT compliant). *Medicine (Baltimore)*. 2019 Aug;98(31):e16560. doi: 10.1097/MD.00000000000016560. PMID: 31374021; PMCID: PMC6708930.
116. Falcone M, Martín Mateo M, Romero-Sandoval N; Grupo GRAAL-WARF-GRAAL. Tiempo en rango terapéutico e incidencia de complicaciones por warfarina en una cohorte retrospectiva de 20 años [Time in therapeutic range and incidence of warfarin complications in a 20-year retrospective cohort]. *Aten Primaria*. 2022 Aug;54(8):102410. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2022.102410. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35759941; PMCID: PMC9249676.
117. Lip GY, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost*. 2016 Sep;14(9):1711-4. doi: 10.1111/jth.13386. Epub 2016 Jul 27. PMID: 27296528.
118. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Incident Risk Factors and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: A Comparison of Baseline, Follow-up and Delta HAS-BLED Scores with an Approach Focused on Modifiable Bleeding Risk Factors. *Thromb Haemost*. 2018 Apr;118(4):768-777. doi: 10.1055/s-0038-1636534. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29510426.
119. Dalgaard F, Mulder H, Wojdyla DM, Lopes RD, Held C, Alexander JH, De Caterina R, Washam JB, Hylek EM, Garcia DA, Gersh BJ, Wallentin L, Granger CB, Al-Khatib SM. Patients With Atrial Fibrillation Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Oral Anticoagulants in the ARISTOTLE Trial. *Circulation*. 2020 Jan 7;141(1):10-20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041296. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31747786.
120. Kent AP, Brueckmann M, Fraessdorf M, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, Oldgren J, Reilly PA, Wallentin L, Ezekowitz MD. Concomitant Oral Anticoagulant and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul 17;72(3):255-267. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.063. Epub 2018 Jul 9. PMID: 30012318.
121. Miller JD, Aronis KN, Chrispin J, Patil KD, Marine JE, Martin SS, Blaha MJ, Blumenthal RS, Calkins H. Obesity, Exercise, Obstructive Sleep Apnea, and Modifiable Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Factors in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 29;66(25):2899-2906. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.047. PMID: 26718677.
122. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):2222-31. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.028. Epub 2014 Nov 24. PMID: 25456757.
123. Hong KL, Glover BM. The impact of lifestyle intervention on atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2018 Jan;33(1):14-19. doi: 10.1097/HCO.0000000000000470. PMID: 29049041.
124. Molina L, Mont L, Marrugat J, Berruezo A, Brugada J, Bruguera J, Rebato C, Elosua R. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace*. 2008 May;10(5):618-23. doi: 10.1093/europace/eun071. Epub 2008 Apr 4. PMID: 18390875.

125. Ramón Soto J. Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial. Non-pharmacological treatment of high blood pressure. *Rev Médica Clín Las Condes*. 2018. [Cited 2025 Feb 16]; 29(1):61-8. doi: 10.1016/j.rmcl.2018.01.001. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-tratamiento-no-farmacologico-de-la-S0716864018300051>
126. Hernández Ruiz de Eguilaz M, Batlle MA, Martínez de Morentin B, San-Cristóbal R, Pérez-Díez S, Navas-Carretero S, Martínez JA. Cambios alimentarios y de estilo de vida como estrategia en la prevención del síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2: hitos y perspectivas [Alimentary and lifestyle changes as a strategy in the prevention of metabolic syndrome and diabetes mellitus type 2: milestones and perspectives]. *An Sist Sanit Navar*. 2016 Mayo-Agosto;39(2):269-89. Spanish. doi: 10.23938/ASSN.0267. PMID: 27599954.
127. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Lévy P, Kalman JM, Sanders P. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiol*. 2018 Jun 1;3(6):532-540. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0095. PMID: 29541763.
128. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857-67. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007. PMID: 17577005.
129. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016 Aug 20;388(10046):806-17. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31257-0. PMID: 27560276.
130. Lip GY, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA*. 2015 May 19;313(19):1950-62. doi: 10.1001/jama.2015.4369. Erratum in: *JAMA*. 2015 Aug 25;314(8):837. doi: 10.1001/jama.2015.9181. PMID: 25988464.
131. Moya Rodríguez RM, Montero Balosa MC. Anticoagulantes clásicos. Classical anticoagulants. *Farm Aten Primaria*. 2012 Jun. [Cited 2025 Feb 24]; 10(2):50-4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmaceuticos-atencionprimaria-317-articulo-anticoagulantes-clasicos-X2172376112656193>.
132. Vicente García JM, Fernández Rodríguez M de los Á, Corte Buelga JR, Alonso García AM, Argüello Junquera M, Buesa García C. Guía para el manejo práctico del tratamiento anticoagulante oral. [Internet]. Sociedad Asturiana de Hematología y Hematoterapia; 2019. [Cited 2025 Feb 16]. Disponible en: <https://www.sahh.es/fotos/894qrwueah/GUIA%20MANEJO%20DE%20TRATAMIENTO%20ANTICOAGULANTE.pdf>.
133. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(12):1227-46. doi: 10.2165/00003088-200544120-00003. PMID: 16372822.
134. Departamento de Salud y consumo. Gobierno de Aragón. Anexo II.-Manual de formación de los profesionales de Atención Primaria en el Sistema de Salud de Aragón. [Internet]. Disponible en: <https://www.aragon.es/documents/20127/674325/Anexo%20II%20Manual%20Formacion%20Profesionales%20AP.pdf/e9ea8ec4-d966-66a3-0b77-b3261cd414e3>. [Cited 2025 Feb 16].
135. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium; Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, Limdi NA, Page D, Roden DM, Wagner MJ, Caldwell MD, Johnson

- JA. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009 Feb 19;360(8):753-64. doi: 10.1056/NEJMoa0809329. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Oct 15;361(16):1613. Dosage error in article text. PMID: 19228618; PMCID: PMC2722908.
136. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005 May 23;165(10):1095-106. doi: 10.1001/archinte.165.10.1095. PMID: 15911722.
137. Expósito MC. Tratamiento con anticoagulantes orales: inicio, ajuste y precauciones en su utilización. Oral anticoagulant treatment: initiation, adjustment and use precautions. *Av Diabetol*. 2010. [Cited 2025 Feb 16]; 26(1):17-20. doi: 10.1016/S1134-3230(10)61004-6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-avances-diabetologia-326-articulo-tratamiento-con-anticoagulantes-orales-inicio-S1134323010610046>.
138. Poller L, Ibrahim S, Jespersen J, Pattison A. Coagulometer international sensitivity index (ISI) derivation, a rapid method using the prothrombin time/international normalized ratio (PT/INR) Line: a multicenter study. *J Thromb Haemost*. 2012 Jul;10(7):1379-84. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04751.x. PMID: 22519939.
139. Durán Parrondo C, Rodríguez Moreno C, Tato Herrero F, Alonso Vence N, Lado Lado FL. Anticoagulación oral [Oral anticoagulation]. *An Med Interna*. 2003 Jul;20(7):377-84. Spanish. PMID: 12968582.
140. Heras M, Fernández Ortiz A, Gómez Guindal JA, Iriarte JA, Lidón RM, Pérez Gómez F, Roldán I. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología [Practice guidelines of the Spanish Society of Cardiology. Recommendations for the use of antithrombotic treatment in cardiology]. *Rev Esp Cardiol*. 1999 Oct;52(10):801-20. Spanish. doi: 10.1016/s0300-8932(99)75009-8. PMID: 10563156.
141. Proietti M, Lip GY. Simple decision-making between a vitamin K antagonist and a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: using the SAME-TT2R2 score. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015 Jul;1(3):150-2. doi: 10.1093/ehjcvp/pvv012. Epub 2015 Mar 4. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016 Oct;2(4):217. doi: 10.1093/ehjcvp/pvv055. PMID: 27533987.
142. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest*. 2013 Nov;144(5):1555-1563. doi: 10.1378/chest.13-0054. PMID: 23669885.
143. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, Kitchen S, Makris M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol*. 2011 Aug;154(3):311-24. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08753.x. Epub 2011 Jun 14. PMID: 21671894.
144. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008 Nov;1(2):84-91. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.796185. Epub 2008 Nov 5. PMID: 20031794.
145. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S; 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 Nov 11;118(20):2029-37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.750000. Epub 2008 Oct 27. PMID: 18955670.
146. Gateman D, Trojnar ME, Agarwal G. Time in therapeutic range: Warfarin anticoagulation for atrial fibrillation in a community-based practice. *Can Fam Physician*. 2017 Oct;63(10):e425-e431. PMID: 29025819; PMCID: PMC5638490.
147. Altiok E, Marx N. Oral Anticoagulation. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Nov 16;115(46):776-783. doi: 10.3238/arztebl.2018.0776. PMID: 30602410; PMCID: PMC6329367.
148. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*. 2013 Dec;110(6):1087-107. doi: 10.1160/TH13-06-0443. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24226379.
149. Amin A, Deitelzweig S, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, Graham J. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use--learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38(2):150-9. doi: 10.1007/s11239-013-1048-z. PMID: 24477787.
150. Själander S, Sjögren V, Renlund H, Norrving B, Själander A. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2018 Jul;167:113-118. doi: 10.1016/j.thromres.2018.05.022. Epub 2018 May 17. PMID: 29803981.
151. Rubio-Armendáriz Carmen, Alberto-Armas Daida, Plasín-Rodríguez Montserrat Gloria, Padrón-Fuentes Carmen Candelaria, Casanova-Herrera Nuria Raquel, González-González María Yolanda. Acenocumarol: uso, adherencia y conocimiento del usuario. Oportunidades para la Atención Farmacéutica. *JONNPR* [Internet]. 2021 [citado 2025 Feb 17] ; 6(12): 1427-1445. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2529-850X2021001200002&lng=es. Epub 07-Nov-2022. <https://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.4032>.
152. Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, Esteban-Hernández J, Jiménez-Trujillo I, Álvaro-Meca A, López de Andrés A, de Miguel Díez J, Rodríguez Barrios JM, Muñoz Robles JA, Jiménez-García R. Adverse drug reactions to anticoagulants in Spain: analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2010-2013). *BMJ Open*. 2017 Jan 10;7(1):e013224. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013224. PMID: 28073793; PMCID: PMC5253537.
153. Pedrós C, Formiga F, Corbella X, Arnau JM. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016 Feb;72(2):219-26. doi: 10.1007/s00228-015-1974-0. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26546335.
154. Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixa J. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral [Morbidity and mortality in patients treated with oral anticoagulants]. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Dec;60(12):1226-32. Spanish. doi: 10.1157/13113927. PMID: 18082087.

155. Gutiérrez-Sougarret B. Reversión de la anticoagulación en cirugía de urgencia. *Rev Mex Anest.* 2017;40(Suppl: 2):411-415. [Cited 2025 Feb 17]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=72687&id2=>.
156. Franco Moreno AI, Martín Díaz RM, García Navarro MJ. Direct oral anticoagulants: An update. *Med Clin (Barc).* 2018 Sep 14;151(5):198-206. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2017.11.042. Epub 2017 Dec 30. PMID: 29295790.
157. Barrowman J, Wilson M. Drugs affecting coagulation. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 2021. [Cited 2025 Feb 17]; 22(11). doi:10.1016/j.mpaic.2021.07.024. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/354757373_Drugs_affecting_coagulation.
158. Berkovits A, Mezzano D. Nuevos anticoagulantes orales: actualización. *Rev Chil Cardiol [Internet].* 2017 Dic [cited 2025 Feb 17]; 36(3): 254-263. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602017000300254>. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602017000300254&lng=es.
159. Seguel R. EM. Nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular. *Rev médica Clín Las Condes.* 2015. [Cited 2025 Feb 17];26(2):223–33. doi: 10.1016/j.rmclc.2015.04.011. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-nuevos-anticoagulantes-orales-en-fibrilacion-S0716864015000437>.
160. Rao PSS, Burkart T. Advances in oral anticoagulation therapy - What's in the pipeline? *Blood Rev.* 2017 Jul;31(4):205-211. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.002. Epub 2017 Feb 5. PMID: 28185693.
161. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013. [Cited 2025 Feb 17]; 13:33-41. doi: [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(13\)70057-8](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(13)70057-8). Disponible en: <https://www.revespcardiol.orghttps://www.revespcardiol.org/en-nuevos-anticoagulantes-orales-y-su-papel-articulo-S1131358713700578>
162. Margetić S, Goreta SŠ, Čelap I, Razum M. Direct oral anticoagulants (DOACs): From the laboratory point of view. *Acta Pharm.* 2022 Oct 18;72(4):459-482. doi: 10.2478/acph-2022-0034. PMID: 36651369.
163. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Clifford T, Gandara E, Wells G, Carrier M. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014 Sep 17;312(11):1122-35. doi: 10.1001/jama.2014.10538. PMID: 25226478.
164. Elango K, Javaid A, Khetarpal BK, Ramalingam S, Kolandaivel KP, Gunasekaran K, Ahsan C. The Effects of Warfarin and Direct Oral Anticoagulants on Systemic Vascular Calcification: A Review. *Cells.* 2021 Mar 31;10(4):773. doi: 10.3390/cells10040773. PMID: 33807457; PMCID: PMC8066517.
165. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014 Mar 15;383(9921):955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24315724.

166. Alamneh EA, Chalmers L, Bereznicki LR. The Tasmanian atrial fibrillation study: Transition to direct oral anticoagulants 2011-2015. *Cardiovasc Ther*. 2017 Jun;35(3). doi: 10.1111/1755-5922.12254. PMID: 28177198.
167. Baker D, Wilsmore B, Narasimhan S. Adoption of direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Intern Med J*. 2016 Jul;46(7):792-7. doi: 10.1111/imj.13088. PMID: 27040617.
168. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jul 7;9(13):e017559. doi: 10.1161/JAHA.120.017559. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32538234; PMCID: PMC7670541.
169. Agencia Española del Medicamento. Boehringer Ingelheim España. Pradaxa® Ficha Técnica [Internet]. CIMA. [Cited 2025 Feb 17]. Disponible en: www.aemps.gob.es
170. Agencia Española del Medicamento. BAYER. Xarelto® Ficha Técnica [Internet]. CIMA. [Cited 2025 Feb 17]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>.
171. Agencia Española del Medicamento. Pfizer. Eliquis® Ficha Técnica [Internet]. CIMA. [Cited 2025 Feb 17]. Disponible en: www.aemps.gob.es
172. Agencia Española del Medicamento. Daiichi Sankyo. Lixiana® Ficha Técnica [Internet]. CIMA. [Cited 2025 Feb 17]. Disponible en: www.aemps.gob.es
173. del Molino F, Gonzalez I, Saperas E. Manejo de los nuevos anticoagulantes orales (NACO) en hemorragia digestiva y procedimientos endoscópicos [Management of new oral anticoagulants in gastrointestinal bleeding and endoscopy]. *Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct;38(8):501-10. Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.02.014. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25908223.
174. Send T, Bertlich M, Horlbeck F, Schafigh D, Freytag S, Eichhorn KW, Gräff I, Bootz F, Jakob M. Management and outcome of epistaxis under direct oral anticoagulants: a comparison with warfarin. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 Jan;9(1):120-124. doi: 10.1002/alr.22210. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30281938.
175. Maura G, Billionnet C, Coste J, Weill A, Neumann A, Pariente A. Non-bleeding Adverse Events with the Use of Direct Oral Anticoagulants: A Sequence Symmetry Analysis. *Drug Saf*. 2018 Sep;41(9):881-897. doi: 10.1007/s40264-018-0668-9. PMID: 29714004; PMCID: PMC6061378.
176. Montenegro-Aldana JDJ, Rodríguez-Guerrero DA, Sáenz-Morales LC, López JF. Reversores de los nuevos anticoagulantes. *Rev Colomb de Cardiol*. 2016. [Cited 2025 Feb 17];23:100-3. doi: 10.1016/j.rccar.2016.10.015. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-reversores-los-nuevos-anticoagulantes-S012056331630170X>.
177. Ageno W, Büller HR, Falanga A, Hacke W, Hendriks J, Lobban T, Merino J, Milojevic IS, Moya F, van der Worp HB, Randall G, Tsioufis K, Verhamme P, Camm AJ. Managing reversal of direct oral anticoagulants in emergency situations. Anticoagulation Education Task Force White Paper. *Thromb Haemost*. 2016 Nov 30;116(6):1003-1010. doi: 10.1160/TH16-05-0363. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27488232.

178. Rose DK, Bar B. Direct Oral Anticoagulant Agents: Pharmacologic Profile, Indications, Coagulation Monitoring, and Reversal Agents. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Aug;27(8):2049-2058. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.004. Epub 2018 May 9. PMID: 29753603.
179. Llisterri Caro JL, Cinza-Sanjurjo S, Polo Garcia J, Prieto Díaz MA. Utilización de los anticoagulantes orales de acción directa en Atención Primaria de España. Posicionamiento de SEMERGEN ante la situación actual [Use of direct-acting oral anticoagulants in Primary Care in Spain. Positioning statement by SEMERGEN on the current situation]. *Semergen.* 2019 Sep;45(6):413-429. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2019.06.002. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31331766.
180. Leung L. LK. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects. In: *UpToDate*, Mannucci PM (Ed), *UpToDate*, Tirnauer JS Ed; 2024. [Cited 2025 Feb 17]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-doacs-and-parenteral-direct-acting-anticoagulants-dosing-and-adverse-effects>.
181. Lip GY. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2011 Jul 26;8(10):602-6. doi: 10.1038/nrcardio.2011.112. PMID: 21788962.
182. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Aug 11;370(9586):493-503. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61233-1. PMID: 17693178.
183. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators; Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006 Jun 10;367(9526):1903-12. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4. PMID: 16765759.
184. ACTIVE Investigators; Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 May 14;360(20):2066-78. doi: 10.1056/NEJMoa0901301. Epub 2009 Mar 31. PMID: 19336502.
185. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2009 Aug 15;374(9689):534-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X. Erratum in: *Lancet.* 2009 Nov 7;374(9701):1596. PMID: 19683639.
186. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D; PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation.* 2013 Feb 12;127(6):720-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114389. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23325525.
187. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in

- patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 8;64(1):1-12. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.029. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 16;64(11):1186. PMID: 24998121.
188. Staerk L, Lip GY, Olesen JB, Fosbøl EL, Pallisgaard JL, Bonde AN, Gundlund A, Lindhardt TB, Hansen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2015 Nov 16;351:h5876. doi: 10.1136/bmj.h5876. PMID: 26572685; PMCID: PMC4646074.
 189. Pastori D, Lip GYH, Farcomeni A, Del Sole F, Sciacqua A, Perticone F, Marcucci R, Grifoni E, Pignatelli P, Violi F; ATHERO-AF study group. Data on incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Data Brief*. 2018 Feb 6;17:830-836. doi: 10.1016/j.dib.2018.01.109. PMID: 29527545; PMCID: PMC5842291.
 190. Lee SR, Lee HJ, Choi EK, Han KD, Jung JH, Cha MJ, Oh S, Lip GYH. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Liver Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 2;73(25):3295-3308. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.052. PMID: 31248551.
 191. Moro C, Hernández Madrid A. Cardioversión eléctrica para la fibrilación auricular. ¿existen aún indicaciones tras el estudio AFFIRM? [Electrical cardioversion for atrial fibrillation. Are there indications left after the AFFIRM study?]. *Rev Esp Cardiol*. 2003 Aug;56(8):751-3. Spanish. doi: 10.1016/s0300-8932(03)76951-6. PMID: 12892617.
 192. Airaksinen KE, Grönberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, Hartikainen JE. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 24;62(13):1187-92. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.089. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23850908.
 193. Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Køber L, Husted S, Torp-Pedersen C. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace*. 2015 Jan;17(1):18-23. doi: 10.1093/europace/euu189. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25231909.
 194. Lip GY. Cardioversion of atrial fibrillation. *Postgrad Med J*. 1995 Aug;71(838):457-65. doi: 10.1136/pgmj.71.838.457. PMID: 7567751; PMCID: PMC2398208.
 195. Tampieri A, Cipriano V, Mucci F, Rusconi AM, Lenzi T, Cenni P. Safety of cardioversion in atrial fibrillation lasting less than 48 h without post-procedural anticoagulation in patients at low cardioembolic risk. *Intern Emerg Med*. 2018 Jan;13(1):87-93. doi: 10.1007/s11739-016-1589-1. Epub 2016 Dec 26. PMID: 28025766.
 196. Garg A, Khunger M, Seicean S, Chung MK, Tchou PJ. Incidence of Thromboembolic Complications Within 30 Days of Electrical Cardioversion Performed Within 48 Hours of Atrial Fibrillation Onset. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016 Aug;2(4):487-494. doi: 10.1016/j.jacep.2016.01.018. Epub 2016 Apr 6. PMID: 29759870; PMCID: PMC6436942.
 197. Jaakkola S, Kiviniemi TO, Jaakkola J, Pouru JP, Nuotio I, Vasankari T, Hartikainen JEK, Airaksinen KEJ. Frequency of cardioversions as an additional risk factor for stroke in atrial fibrillation - the FinCV-4 study. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):1452-1458. doi: 10.1080/07853890.2022.2077430. PMID: 35594342; PMCID: PMC9132398.

198. Kotecha D, Pollack CV Jr, De Caterina R, Renda G, Kirchhof P. Direct Oral Anticoagulants Halve Thromboembolic Events After Cardioversion of AF Compared With Warfarin. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 16;72(16):1984-1986. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.083. PMID: 30309478.
199. Cardoso R, Knijnik L, Bhonsale A, Miller J, Nasi G, Rivera M, Blumer V, Calkins H. An updated meta-analysis of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for uninterrupted anticoagulation in atrial fibrillation catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2018 Jan;15(1):107-115. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.09.011. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28917562.
200. Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, Gori T, Meincke F, Protopopov AV, Betts T, Mazzone P, Foley D, Grygier M, Sievert H, De Potter T, Vireca E, Stein K, Bergmann MW; following investigators and institutions participated in the EWOLUTION study. Evaluating Real-World Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology: Final 2-Year Outcome Data of the EWOLUTION Trial Focusing on History of Stroke and Hemorrhage. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019 Apr;12(4):e006841. doi: 10.1161/CIRCEP.118.006841. PMID: 30939908.
201. Freixa X, Martín-Yuste V. Percutaneous left atrial appendage occlusion. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Dec;66(12):919-22. doi: 10.1016/j.rec.2013.06.005. Epub 2013 Sep 17. PMID: 24774102.
202. Salazar Rodriguez DJ, Fernandez Ruz L, Cano Nieto J, Urbano Carrillo C. Experiencia hasta 2023 en cierre percutáneo de orejuela izquierda en nuestro centro. *Rev Esp Cardiol*. 2023. [Cited 2025 Feb 17]; 76(Supl 1):815. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-congresos-sec--el-congreso-de-la-salud-cardiovascu-157-sesion-intervencionismo-estructural-ii-cierre-d-7631-experiencia-hasta--en-cierre-percutaneo--93129>.
203. Bentounes NK, Melicine S, Martin AC, Smadja DM, Gendron N. Development of new anticoagulant in 2023: Prime time for anti-factor XI and Xla inhibitors. *J Med Vasc*. 2023 Apr;48(2):69-80. doi: 10.1016/j.jdmv.2023.04.002. Epub 2023 May 5. PMID: 37422330.
204. Fredenburgh JC, Weitz JI. News at XI: moving beyond factor Xa inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2023 Jul;21(7):1692-1702. doi: 10.1016/j.jtha.2023.04.021. Epub 2023 Apr 26. PMID: 37116752.
205. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Nov;14(11):627-628. doi: 10.1038/nrcardio.2017.153. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28960189.
206. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med*. 2018 Nov;131(11):1359-1366.e6. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.06.012. Epub 2018 Aug 26. PMID: 30153428.
207. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. *Mayo Clin Proc*. 2019 Jul;94(7):1261-1267. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.10.022. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30551910.
208. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway and Healthcare Costs in Atrial Fibrillation: The ATHERO-AF Study. *Am J Med*. 2019 Jul;132(7):856-861. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.01.003. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30659810.

209. Esteve-Pastor MA, Ruiz-Ortiz M, Muñiz J, Roldán-Rabadán I, Otero D, Cequier Á, Bertomeu-Martínez V, Badimón L, Anguita M, Lip GYH, Marín F. Impact of Integrated Care Management on Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients: A Report From the FANTASIA Registry. *Front Cardiovasc Med*. 2022 May 2;9:856222. doi: 10.3389/fcvm.2022.856222. PMID: 35586656; PMCID: PMC9108173.
210. McCabe PJ, Rhudy LM, DeVon HA. Patients' experiences from symptom onset to initial treatment for atrial fibrillation. *J Clin Nurs*. 2015 Mar;24(5-6):786-96. doi: 10.1111/jocn.12708. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25421608.
211. McCabe PJ, Schumacher K, Barnason SA. Living with atrial fibrillation: a qualitative study. *J Cardiovasc Nurs*. 2011 Jul-Aug;26(4):336-44. doi: 10.1097/JCN.0b013e31820019b9. PMID: 21263348.
212. Barrios V, Egocheaga Cabello I, Gavin Sebastián O, Martín Martínez A, Gallardo Escudero J, De Las Heras Vidal A. Impacto clínico y económico de la anticoagulación/no anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Med Gen Fam*. 2022 May. [Cited 2025 Feb 17]; 11(2):65-73. <http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2022.014>. Disponible en: <https://mgyf.org/impacto-clinico-economico-la-anticoagulacion-no-anticoagulacion-pacientes-con-fanv/>.
213. Domínguez Sánchez-Migallón P. Algoritmo para la atención integral al paciente con fibrilación auricular. *Med Gen Fam*. 2019 Dec. [Cited 2025 Feb 17]; 8(6):256-61. <http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2019.065>. Disponible en: <https://mgyf.org/algoritmo-para-la-atencion-integral-al-paciente-con-fibrilacion-auricular>.
214. Atienza F, Egocheaga MI, Hidalgo R, Marín N, Pérez A, Barrios V. Propuestas de mejora en el manejo de los pacientes anticoagulados con fibrilación auricular no valvular y riesgo de ictus. *Med Gen Fam*. 2021 Mar. [Cited 2025 Feb 17]; 10(3):121-7. <http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2021.020>. Disponible en: <https://mgyf.org/propuestas-de-mejora-en-manejo-de-pacientes-anticoagulados-con-fibrilacion-auricular-no-valvular-y-riesgo-de-ictus>.
215. Chaudri NA. Adherence to Long-term Therapies Evidence for Action. *Ann Saudi Med*. 2004 May-Jun;24(3):221-2. doi: 10.5144/0256-4947.2004.221. PMCID: PMC6147925.
216. Pisano González MM, González Pisano A. La modificación de los hábitos y la adherencia terapéutica, clave para el control de la enfermedad crónica [Modifying habits and treatment adherence, essential for controlling the chronic disease]. *Enferm Clin*. 2014 Jan-Feb;24(1):59-66. Spanish. doi: 10.1016/j.enfcli.2013.10.006. Epub 2013 Dec 24. PMID: 24369770.
217. Tilson HH. Adherence or compliance? Changes in terminology. *Ann Pharmacother*. 2004 Jan;38(1):161-2. doi: 10.1345/aph.1D207. PMID: 14742813.
218. Terminology used in medication adherence research must reflect current models of health care. *Value Health*. 2009 Jun;12(4):630. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00464.x. Epub 2008 Oct 8. PMID: 18980635.
219. DiMatteo MR, Haskard KB, Williams SL. Health beliefs, disease severity, and patient adherence: a meta-analysis. *Med Care*. 2007 Jun;45(6):521-8. doi: 10.1097/MLR.0b013e318032937e. PMID: 17515779.

220. Ortega Cerda JJ, Sanchez Herrera D, Rodriguez Miranda OA, Ortega Legaspi JM. Adherencia terapéutica: un problema de atención médica. *Acta méd. Grupo Ángeles*. [Internet]. 2018 Sep. [cited 2025 Feb 19];16(3): 226-232. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032018000300226&lng=es.
221. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008 Jan-Feb;11(1):44-7. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x. PMID: 18237359.
222. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora [Treatment adherence and persistence: causes, consequences and improvement strategies]. *Aten Primaria*. 2009 Jun;41(6):342-8. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2008.09.031. Epub 2009 May 7. PMID: 19427071; PMCID: PMC7022018.
223. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, Dobbels F, Fargher E, Morrison V, Lewek P, Matyjaszczyk M, Mshelia C, Clyne W, Aronson JK, Urquhart J; ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 May;73(5):691-705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x. PMID: 22486599; PMCID: PMC3403197.
224. Ramos Morales LE. La adherencia al tratamiento en las enfermedades crónicas. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc* [Internet]. 2015 Dic. [cited 2025 Feb 19] ; 16(2): 175-189. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372015000200006&lng=es.
225. Martín Alfonso L. Acerca del concepto de adherencia terapéutica. *Rev Cubana Salud Pública* [Internet]. 2004 Dec. [cited 2025 Feb 19]; 30(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662004000400008&lng=es.
226. Mendoza Reyes R. La adherencia terapéutica en pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles: diabetes, hipertensión y obesidad. *Med ética*. 2021 Sep. [cited 2025 Feb 19];32(4):897-945. <https://doi.org/10.36105/mye.2021v32n4.01>. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2594-21662021000400897
227. Orueta R, Toledano P, Gómez-Calcerrada R. Actualización en Medicina de Familia: Cumplimiento terapéutico. *SEMERGEN*. 2008. [cited 2025 Feb 19];34(5):235-43. doi: 10.1016/S1138-3593(08)71889-6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-actualizacion-medicina-familia-cumplimiento-terapeutico-13120945>
228. Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R. Grupo de Adherencia Terapéutica ADHEFAR de la SEFH. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Badalona: Euromedice Vivactis; 2017. [cited 2025 Feb 24]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Adherencia2017/libro_ADHERENCIA.pdf
229. Fernandez-Lazaro CI, Adams DP, Fernandez-Lazaro D, Garcia-González JM, Caballero-Garcia A, Miron-Canelo JA. Medication adherence and barriers among low-income, uninsured patients with multiple chronic conditions. *Res Social Adm Pharm*. 2019 Jun;15(6):744-753. doi: 10.1016/j.sapharm.2018.09.006. Epub 2018 Sep 15. PMID: 30241872.

230. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother*. 2004 Feb;38(2):303-12. doi: 10.1345/aph.1D252. Epub 2003 Dec 30. PMID: 14742770.
231. Conthe P, Márquez Contreras E, Aliaga Pérez A, Barragán García B, Fernández de Cano Martín MN, González Jurado M, Ollero Baturone M, Pinto JL. Treatment compliance in chronic illness: Current situation and future perspectives. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2014 Aug-Sep;214(6):336-44. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2014.03.008. Epub 2014 May 9. PMID: 24816042.
232. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, editores. *Compliance in health care*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1979. [cited 2025 Feb 24]. 516 p. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10822/782244>.
233. Gomes-Villas Boas LC, Foss MC, Freitas MC, Pace AE. Relationship among social support, treatment adherence and metabolic control of diabetes mellitus patients. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2012 Jan-Feb;20(1):52-8. English, Portuguese, Spanish. doi: 10.1590/s0104-11692012000100008. PMID: 22481721.
234. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol*. 2013 Jul 25;4:91. doi: 10.3389/fphar.2013.00091. PMID: 23898295; PMCID: PMC3722478.
235. Munro SA, Lewin SA, Smith HJ, Engel ME, Fretheim A, Volmink J. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. *PLoS Med*. 2007 Jul 24;4(7):e238. doi: 10.1371/journal.pmed.0040238. PMID: 17676945; PMCID: PMC1925126.
236. Oehl M, Hummer M, Fleischhacker WW. Compliance with antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000;(407):83-6. doi: 10.1034/j.1600-0447.2000.00016.x. PMID: 11261648.
237. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001 Oct;26(5):331-42. doi: 10.1046/j.1365-2710.2001.00363.x. PMID: 11679023.
238. Nazir SUR, Hassali MA, Saleem F, Haque N. Medication Management Program: Adherence, Disease-related Knowledge, Health-related Quality of Life, and Glycemic Control for Type 2 Diabetes Mellitus. *Altern Ther Health Med*. 2020 Jul;26(S2):4-10. PMID: 31634877.
239. Pagès-Puigdemont Neus, Valverde-Merino M. Isabel. Adherencia terapéutica: factores modificadores y estrategias de mejora. *Ars Pharm [Internet]*. 2018 Dec. [cited 2025 Feb 20]; 59(4):251-258. <https://dx.doi.org/10.30827/ars.v59i4.7357>. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942018000400251&lng=es. Epub 19-Oct-2020.
240. Martin LR, Williams SL, Haskard KB, Dimatteo MR. The challenge of patient adherence. *Ther Clin Risk Manag*. 2005 Sep;1(3):189-99. PMID: 18360559; PMCID: PMC1661624.
241. Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P, Wilson K, Buchan I, Gill CJ, Cooper C. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med*. 2006 Nov;3(11):e438. doi: 10.1371/journal.pmed.0030438. PMID: 17121449; PMCID: PMC1637123.

242. Rand CS, Wise RA. Measuring adherence to asthma medication regimens. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Feb;149(2 Pt 2):S69-76; discussion S77-8. doi: 10.1164/ajrccm/149.2_Pt_2.S69. PMID: 8298770.
243. Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. Accounting for noncompliance in pharmaco-economic evaluations. *Pharmacoeconomics.* 2001;19(12):1185-97. doi: 10.2165/00019053-200119120-00001. PMID: 11772154.
244. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation.* 2009 Jun 16;119(23):3028-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986. PMID: 19528344.
245. Hughes D, Cowell W, Koncz T, Cramer J; International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research Economics of Medication Compliance Working Group. Methods for integrating medication compliance and persistence in pharmaco-economic evaluations. *Value Health.* 2007 Nov-Dec;10(6):498-509. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00205.x. PMID: 17970932.
246. Nam S, Chesla C, Stotts NA, Kroon L, Janson SL. Barriers to diabetes management: patient and provider factors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Jul;93(1):1-9. doi: 10.1016/j.diabres.2011.02.002. Epub 2011 Mar 5. PMID: 21382643.
247. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliott RA, Morgan M, Cribb A. Concordance, adherence and compliance in medicine taking Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation. 2010. [cited 2025 Feb 20]. Disponible en: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:13532391>
248. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA.* 2002 Dec 11;288(22):2880-3. doi: 10.1001/jama.288.22.2880. PMID: 12472330.
249. Roter DL, Hall JA, Merisca R, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care.* 1998 Aug;36(8):1138-61. doi: 10.1097/00005650-199808000-00004. PMID: 9708588.
250. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, Jackevicius CA. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020 Mar;13(3):e005969. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32148102.
251. Jackevicius CA, Tsadok MA, Essebag V, Atzema C, Eisenberg MJ, Tu JV, Lu L, Rahme E, Ho PM, Turakhia M, Humphries KH, Behloul H, Zhou L, Pilote L. Early non-persistence with dabigatran and rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2017 Sep;103(17):1331-1338. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310672. Epub 2017 Mar 12. PMID: 28286333.
252. Davis NJ, Billett HH, Cohen HW, Arnsten JH. Impact of adherence, knowledge, and quality of life on anticoagulation control. *Ann Pharmacother.* 2005 Apr;39(4):632-6. doi: 10.1345/aph.1E464. Epub 2005 Feb 15. PMID: 15713790.
253. Kimmel SE, Chen Z, Price M, Parker CS, Metlay JP, Christie JD, Brensinger CM, Newcomb CW, Samaha FF, Gross R. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-

- RANGE) Study. Arch Intern Med. 2007 Feb 12;167(3):229-35. doi: 10.1001/archinte.167.3.229. PMID: 17296877.
254. Castellucci LA, Shaw J, van der Salm K, Erkens P, Le Gal G, Petrich W, Carrier M. Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale. Thromb Res. 2015 Oct;136(4):727-31. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.007. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26272305.
255. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Shah ND, Noseworthy PA. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc. 2016 Feb 23;5(2):e003074. doi: 10.1161/JAHA.115.003074. PMID: 26908412; PMCID: PMC4802483.
256. Obamiro KO, Chalmers L, Lee K, Bereznicki BJ, Bereznicki LR. Adherence to Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: An Australian Survey. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2018 Jul;23(4):337-343. doi: 10.1177/1074248418770201. Epub 2018 Apr 15. PMID: 29658327.
257. Shani M, Comaneshter D, Lustman A. Adherence to Oral Anticoagulant Medications. Isr Med Assoc J. 2021 Sep;23(9):580-583. PMID: 34472234.
258. Akao M, Yamashita T, Atarashi H, Ikeda T, Koretsune Y, Okumura K, Shimizu W, Suzuki S, Tsutsui H, Toyoda K, Hirayama A, Yasaka M, Yamaguchi T, Teramukai S, Kimura T, Morishima Y, Takita A, Inoue H. Comprehension of Nonvalvular Atrial Fibrillation and Anticoagulant Adherence in Elderly Patients in a Subcohort Study of the All Nippon Atrial Fibrillation in the Elderly Registry. Am J Cardiol. 2023 Oct 1;204:159-167. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.06.086. Epub 2023 Aug 4. Erratum in: Am J Cardiol. 2023 Nov 15;207:524. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.10.011. PMID: 37544138.
259. Reading SR, Black MH, Singer DE, Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Harrison TN, Wei RX, Liu IA, Reynolds K; ATRIA-CVRN Investigators. Risk factors for medication non-adherence among atrial fibrillation patients. BMC Cardiovasc Disord. 2019 Feb 11;19(1):38. doi: 10.1186/s12872-019-1019-1. PMID: 30744554; PMCID: PMC6371431.
260. Pandya EY, Bajorek B. Factors Affecting Patients' Perception On, and Adherence To, Anticoagulant Therapy: Anticipating the Role of Direct Oral Anticoagulants. Patient. 2017 Apr;10(2):163-185. doi: 10.1007/s40271-016-0180-1. PMID: 27438598.
261. Ni YX, Liu LL, Feng H, Li Z, Qin CY, Chen M. Adherence, belief, and knowledge about oral anticoagulants in patients with bioprosthetic heart valve replacement: a cross-sectional study. Front Pharmacol. 2023 Jul 12;14:1191006. doi: 10.3389/fphar.2023.1191006. PMID: 37502214; PMCID: PMC10369059.
262. Abdou JK, Auyeung V, Patel JP, Arya R. Adherence to long-term anticoagulation treatment, what is known and what the future might hold. Br J Haematol. 2016 Jul;174(1):30-42. doi: 10.1111/bjh.14134. Epub 2016 May 12. PMID: 27173746.
263. Rolls CA, Obamiro KO, Chalmers L, Bereznicki LRE. The relationship between knowledge, health literacy, and adherence among patients taking oral anticoagulants for stroke thromboprophylaxis in atrial fibrillation. Cardiovasc Ther. 2017 Dec;35(6). doi: 10.1111/1755-5922.12304. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28869793.
264. Freixa R, Blanch P, Ibernón M, Padró J, Delso J, Sobrepera JL, Salas E, Dos L, Codinach P. Identificación de factores responsables de anticoagulación oral excesiva en pacientes

- ambulatorios con cardiopatía [Identification of factors responsible for oral over-anticoagulation in outpatients with heart disease]. *Rev Esp Cardiol*. 2003 Jan;56(1):65-72. Spanish. doi: 10.1016/s0300-8932(03)76823-7. PMID: 12550002.
265. Kim D, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Lip GYH, Joung B. The optimal drug adherence to maximize the efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in real-world atrial fibrillation patients. *Europace*. 2020 Apr 1;22(4):547-557. doi: 10.1093/europace/euz273. PMID: 31598651.
266. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L, Bradley SM, Maddox TM, Grunwald GK, Barón AE, Rumsfeld JS, Varosy PD, Schneider PM, Marzec LN, Ho PM. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *Am Heart J*. 2014 Jun;167(6):810-7. doi: 10.1016/j.ahj.2014.03.023. Epub 2014 Apr 5. PMID: 24890529; PMCID: PMC5381802.
267. Orueta R, Toledano P, Gómez-Calcerrada RM. Cumplimiento terapéutico. *SEMERGEN*. 2008. [cited 2025 Feb 20];34(5):235-43. doi: 10.1016/S1138-3593(08)71889-6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-actualizacion-medicina-familia-cumplimiento-terapeutico-13120945>.
268. Annoni G, Mazzola P. Real-world characteristics of hospitalized frail elderly patients with atrial fibrillation: can we improve the current prescription of anticoagulants? *J Geriatr Cardiol*. 2016 Mar;13(3):226-32. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.010. PMID: 27103917; PMCID: PMC4826892.
269. Álvarez Yañez DM, Guevara García AN, García Calderón YP. Adherencia terapéutica en pacientes anticoagulados con prótesis valvular mecánica. *Rev. cienc. cuidad*. [Internet]. 2018 Jun. [cited 2025 Feb 20]; 15(2):38-51. Disponible en: <https://revistas.ufps.edu.co/index.php/cienciaycuidado/article/view/1400>.
270. Ni H, Lin Y, Peng Y, Li S, Huang X, Chen L. Relationship Between Family Functioning and Medication Adherence in Chinese Patients with Mechanical Heart Valve Replacement: A Moderated Mediation Model. *Front Pharmacol*. 2022 Feb 22;13:817406. doi: 10.3389/fphar.2022.817406. PMID: 35273498; PMCID: PMC8902640.
271. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm* [Internet]. 2018 Sep [cited 2025 Feb 20] ; 59(3): 163-172. <https://dx.doi.org/10.30827/ars.v59i3.7387>. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942018000300163&lng=es. Epub 19-Oct-2020.
272. De las Cuevas C, Sanz EJ. Métodos de valoración de la adherencia al tratamiento psiquiátrico en la práctica clínica. Methods for evaluating psychiatric treatment adherence in clinical practice. *Rev Iberoam Psicol Salud*. 2016. [cited 2025 Feb 20] ;7(1):25–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rips.2015.10.001>. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2171206915000174>.
273. Limaylla M, Ramos N. Métodos indirectos de valoración del cumplimiento terapéutico. *Ciencia e Investigación*. 2017 Aug. [cited 2025 Feb 20]; 19:95-101. doi:10.15381/ci.v19i2.13635. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/344762433_métodos_indirectos_de_valoración_del_cumplimiento_terapéutico.

274. Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, Cruess DG, Christie JD, Gross R, Parker CS, Price M, Metlay JP, Cohen A, Newcomb CW, Strom BL, Laskin MS, Kimmel SE. Can we predict daily adherence to warfarin?: Results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. *Chest*. 2010 Apr;137(4):883-9. doi: 10.1378/chest.09-0039. Epub 2009 Nov 10. PMID: 19903973; PMCID: PMC2851552.
275. Añel Rodríguez RM, García Alfaro I, Bravo Toledo R, Carballeira Rodríguez JD. Historia clínica y receta electrónica: riesgos y beneficios detectados desde su implantación. Diseño, despliegue y usos seguros. *Aten Primaria*. 2021 Dec. [cited 2025 Feb 20]; 53(102220):102220. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102220>. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-historia-clinica-receta-electronica-riesgos-S0212656721002547>.
276. García Alfaro I, Carballeira Rodríguez JD. Receta electrónica: limitaciones y posibles mejoras para asegurar una mayor adherencia a los tratamientos [Electronic prescription: limitations and possible improvements to ensure greater adherence to treatments]. *Rev Esp Salud Publica*. 2019 Sep 25;93:e201909070. Spanish. PMID: 31551406; PMCID: PMC11582856.
277. Intilangelo A, Majic S, Palchik V, Traverso ML. Validated medication adherence questionnaires and associated factors in chronic patients: Systematic review. *Farm Hosp*. 2024 Jul-Aug;48(4):185-192. English, Spanish. doi: 10.1016/j.farma.2024.01.001. Epub 2024 Feb 9. PMID: 38336552.
278. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008 May;10(5):348-54. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x. Retraction in: *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2023 Sep;25(9):889. doi: 10.1111/jch.14718. Retraction in: *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2023 Sep;25(9):890. doi: 10.1111/jch.14712. PMID: 18453793; PMCID: PMC2562622.
279. De Las Cuevas C, Peñate W. Psychometric properties of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in a psychiatric outpatient setting. *Int J Clin Health Psychol*. 2015 May-Aug;15(2):121-129. doi: 10.1016/j.ijchp.2014.11.003. Epub 2014 Dec 25. PMID: 30487829; PMCID: PMC6224788.
280. Martínez-Pérez P, Orozco-Beltrán D, Pomares-Gómez F, Hernández-Rizo JL, Borrás-Gallén A, Gil-Guillén VF, Quesada JA, López-Pineda A, Carratala-Munuera C. Validation and psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in type 2 diabetes patients in Spain. *Aten Primaria*. 2021 Feb;53(2):101942. doi: 10.1016/j.aprim.2020.09.007. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33508739; PMCID: PMC7844132.
281. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health*. 2009 Jan-Feb;12(1):118-23. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00400.x. PMID: 19911444.
282. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C, Santos-Ramos B. Traducción y adaptación transcultural al español del cuestionario ARMS para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos [Spanish translation and cross-cultural adaptation of the ARMS-scale for measuring medication adherence in

- polypathological patients]. *Aten Primaria*. 2017 Oct;49(8):459-464. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2016.11.008. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28390732; PMCID: PMC6876023.
283. Svarstad BL, Chewing BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns*. 1999 Jun;37(2):113-24. doi: 10.1016/s0738-3991(98)00107-4. PMID: 14528539.
284. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology & Health*. 1999. [cited 2025 Feb 20]; 14(1):1-24. <http://dx.doi.org/10.1080/08870449908407311>. Disponible en: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:144830277>.
285. Tan EH, Wong ALA, Tan CC, Wong P, Tan SH, Ang LEY, Lim SE, Chong WQ, Ho J, Lee SC, Tai BC. Beliefs about medicines and adherence in women with breast cancer on adjuvant endocrine therapy. *J Health Psychol*. 2022 Apr;27(5):1111-1124. doi: 10.1177/1359105321990776. Epub 2021 Feb 7. PMID: 33550864; PMCID: PMC8978467.
286. Beléndez-Vázquez M, Hernández-Mijares A, Horne R, Weinman J. *Evaluación de las creencias sobre el tratamiento: validez y fiabilidad de la versión española del Beliefs about Medicines Questionnaire*. *International Journal of Clinical and Health Psychology* [Internet]. 2007. [cited 2025 Feb 20]; 7(3):767-779. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=33770313>.
287. Perpiñá Tordera M, Martínez Moragón E, Belloch Fuster A, Lloris Bayo A, Pellicer Císcar C. Creencias sobre la salud y los medicamentos en la población asmática española. Validación de 2 instrumentos para su medida [Spanish asthma patients' beliefs about health and medicines: validation of 2 questionnaires]. *Arch Bronconeumol*. 2009 May;45(5):218-23. Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2008.06.006. Epub 2009 Apr 16. PMID: 19371993.
288. De las Cuevas C, Rivero-Santana A, Perestelo-Perez L, Gonzalez-Lorenzo M, Perez-Ramos J, Sanz EJ. Adaptation and validation study of the Beliefs about Medicines Questionnaire in psychiatric outpatients in a community mental health setting. *Hum Psychopharmacol*. 2011 Mar;26(2):140-6. doi: 10.1002/hup.1185. PMID: 21455972.
289. De Castro ML, Sanromán L, Martín A, Figueira M, Martínez N, Hernández V, Del Campo V, Pineda JR, Martínez-Cadilla J, Pereira S, Rodríguez Prada JI. Assessing medication adherence in inflammatory bowel diseases. A comparison between a self-administered scale and a pharmacy refill index. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017 Aug;109(8):542-551. doi: 10.17235/reed.2017.5137/2017. PMID: 28679280.
290. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res*. 2000 May 5;42(3):241-7. doi: 10.1016/s0920-9964(99)00130-9. PMID: 10785582.
291. Chan AHY, Horne R, Hankins M, Chisari C. The Medication Adherence Report Scale: A measurement tool for eliciting patients' reports of nonadherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Jul;86(7):1281-1288. doi: 10.1111/bcp.14193. Epub 2020 May 18. PMID: 31823381; PMCID: PMC7319010.
292. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, Kindelan JM, Carmona A, Juega J, Ocampo A; GEEMA Study Group. Validation of a simplified medication adherence

- questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002 Mar 8;16(4):605-13. doi: 10.1097/00002030-200203080-00012. PMID: 11873004.
293. Ortega Suárez FJ, Sánchez Plumed J, Pérez Valentín MA, Pereira Palomo P, Muñoz Cepeda MA, Lorenzo Aguiar D; Grupo de Estudio Vatren. Validation on the simplified medication adherence questionnaire (SMAQ) in renal transplant patients on tacrolimus. *Nefrología*. 2011;31(6):690-6. English, Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Aug.10973. PMID: 22130285.
294. Müller S, Kohlmann T, Wilke T. Validation of the Adherence Barriers Questionnaire - an instrument for identifying potential risk factors associated with medication-related non-adherence. *BMC Health Serv Res*. 2015 Apr 10;15:153. doi: 10.1186/s12913-015-0809-0. PMID: 25884193; PMCID: PMC4422301.
295. Mueller S, Wilke T, Gorasso V, Erhart M, Kittner JM. Adaption and validation of the adherence barriers questionnaire for HIV patients on antiretroviral therapy (ABQ-HIV). *BMC Infect Dis*. 2018 Nov 28;18(1):599. doi: 10.1186/s12879-018-3530-x. PMID: 30486795; PMCID: PMC6264035.
296. Hahn SR, Park J, Skinner EP, Yu-Isenberg KS, Weaver MB, Crawford B, Flowers PW. Development of the ASK-20 adherence barrier survey. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jul;24(7):2127-38. doi: 10.1185/03007990802174769. Epub 2008 Jun 12. PMID: 18554431.
297. Matza LS, Park J, Coyne KS, Skinner EP, Malley KG, Wolever RQ. Derivation and validation of the ASK-12 adherence barrier survey. *Ann Pharmacother*. 2009 Oct;43(10):1621-30. doi: 10.1345/aph.1M174. Epub 2009 Sep 23. PMID: 19776298.
298. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67-74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007. PMID: 3945130.
299. Unni EJ, Olson JL, Farris KB. Revision and validation of Medication Adherence Reasons Scale (MAR-Scale). *Curr Med Res Opin*. 2014 Feb;30(2):211-21. doi: 10.1185/03007995.2013.851075. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24102296.
300. Unni EJ, Sternbach N, Goren A. Using the Medication Adherence Reasons Scale (MAR-Scale) to identify the reasons for non-adherence across multiple disease conditions. *Patient Prefer Adherence*. 2019 Jun 28;13:993-1004. doi: 10.2147/PPA.S205359. PMID: 31308635; PMCID: PMC6612984.
301. Chan AHY, Vervloet M, Lycett H, Brabers A, van Dijk L, Horne R. Development and validation of a self-report measure of practical barriers to medication adherence: The medication practical barriers to adherence questionnaire (MPRAQ). *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Nov;87(11):4197-4211. doi: 10.1111/bcp.14744. Epub 2021 Sep 10. PMID: 33486802.
302. Risser J, Jacobson TA, Kripalani S. Development and psychometric evaluation of the Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease. *J Nurs Meas*. 2007;15(3):203-19. doi: 10.1891/106137407783095757. PMID: 18232619.
303. Bozada-Gutiérrez KE, Fresán-Orellana A, Yamamoto-Furusho JK. Validación de Belief Medicines Questionnaire y Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale para medir adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con enfermedad inflamatoria

- intestinal. *Gac Med Mex.* 2019;155(2):124-129. doi: 10.24875/GMM.18004417. PMID: 31056588.
304. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD, Mukherjee J. Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? *Hypertension.* 1980 Nov-Dec;2(6):757-64. doi: 10.1161/01.hyp.2.6.757. PMID: 7007235.
305. Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol Med.* 1983 Feb;13(1):177-83. doi: 10.1017/s0033291700050182. PMID: 6133297.
306. Kim MT, Hill MN, Bone LR, Levine DM. Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2000 Summer;15(3):90-6. doi: 10.1111/j.1751-7117.2000.tb00211.x. PMID: 10951950.
307. Márquez E. Algoritmo diagnóstico. Métodos de medida de cumplimiento terapéutico. Cumplimiento terapéutico en la HTA. SEHLELHA. Actualizaciones. 2004. [cited 2025 Feb 20]; Disponible en: <https://seh-lelha.org/wp-content/uploads/2017/03/algoritmo1.pdf>
308. Batalla Martínez C. Cumplimiento terapéutico e hipertensión arterial [Hypertension and compliance with therapy]. *Aten Primaria.* 2004 Nov 15;34(8):397-8. Spanish. doi: 10.1016/s0212-6567(04)78921-0. PMID: 15546535; PMCID: PMC7668880.
309. Esmerio FG, Souza EN, Leiria TL, Lunelli R, Moraes MA. Constant use of oral anticoagulants: implications in the control of their adequate levels. *Arq Bras Cardiol.* 2009 Nov;93(5):549-54. doi: 10.1590/s0066-782x2009001100017. PMID: 20084318.
310. Wahast C, Badin G, Ferreira MC, Rejane E. Adhesión Farmacológica al anticoagulante oral y factores que influyen en la estabilidad del índice de estandarización internacional. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2011. [cited 2025 Feb 20];19(1):8-15. Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v19n1/es_04.pdf
311. Valdés Naranjo Y, Pantaleón Bernal OS. Adherencia terapéutica a los anticoagulantes orales y su importancia en la enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2016 Jun. [cited 2025 Feb 20]; 17(1):55-70. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372016000100008&lng=es.
312. Mayet AY. Patient adherence to warfarin therapy and its impact on anticoagulation control. *Saudi Pharm J.* 2016 Jan;24(1):29-34. doi: 10.1016/j.jsps.2015.02.005. Epub 2015 Feb 27. PMID: 26903765; PMCID: PMC4720013.
313. Ahmed H, Saddouh EA, Abugrin ME, Ali AMM, Elgdhafi EO, Khaled A, Tarek A, Elhadi M. Association between Patients' Knowledge and Adherence to Anticoagulants, and Its Effect on Coagulation Control. *Pharmacology.* 2021;106(5-6):265-274. doi: 10.1159/000511754. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33202413.
314. Hayat A, Sjölander A, Wallvik J. Direct oral anticoagulants: patient reported adherence and minor bleedings. *J Thromb Thrombolysis.* 2023 Jul;56(1):55-64. doi: 10.1007/s11239-023-02797-8. Epub 2023 Apr 29. PMID: 37119356; PMCID: PMC10284977.
315. Solano MH, Mendieta FA. Adherencia al tratamiento anticoagulante: Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia. *Repert. Med. Cir.* [Internet]. 2014 Sep. 1. [cited 2025 Feb. 20];

- 23(3):189-98. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.v23.n3.2014.708>. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/708>
316. Martín-Arribas MC. Diseño y validación de cuestionarios. *Matronas Profesión*. Ediciones Mayo. 2004. [cited 2025 Feb. 23]; 5(17), 23-29. Disponible en: https://www.enferpro.com/documentos/validacion_cuestionarios.pdf.
317. Carvajal A, Centeno C, Watson R, Martínez M, Rubiales AS. ¿Cómo validar un instrumento de medida de la salud? [How is an instrument for measuring health to be validated?]. *An Sist Sanit Navar*. 2011 Jan-Apr;34(1):63-72. Spanish. doi: 10.4321/s1137-66272011000100007. PMID: 21532647.
318. Argimon JM. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 4a ed. Elsevier; 2012.
319. Ventura-León J. L, Caycho-Rodríguez T. El coeficiente Omega: un método alternativo para la estimación de la confiabilidad. *Rev Latinoam Cienc Soc Niñez Juv*. 2017. [cited 2025 Feb. 23]; 15(1):625-627. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=77349627039>.
320. Campo-Arias A, Oviedo H. C. Propiedades Psicométricas de una Escala: la Consistencia Interna. *Rev Salud Pública*. 2008. [cited 2025 Feb. 23]; 10(5):831-839. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42210515>.
321. Katz MH. *Multivariable Analysis: A Practical Guide for Clinicians and Public Health Researchers*. 3rd ed. Cambridge: Cambridge Univ. Press; 2011. [cited 2025 Feb. 23]. 233 p. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511974175>. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/books/multivariable-analysis/DBE7816A781AEF53108FD721199B4AC9?utm_campaign=shareaholic&utm_medium=copy_link&utm_source=bookmark.
322. Navar AM, Kolkailah AA, Overton R, Shah NP, Rousseau JF, Flaker GC, Pignone MP, Peterson ED. Trends in Oral Anticoagulant Use Among 436 864 Patients with Atrial Fibrillation in Community Practice, 2011 to 2020. *J Am Heart Assoc*. 2022 Nov 15;11(22):e026723. doi: 10.1161/JAHA.122.026723. Epub 2022 Nov 8. PMID: 36346063; PMCID: PMC9750070.
323. Salah QM, Bhandari S, Chand A, Khan S, Tirmzi SHA, Sheikh M, Khreis K, Palleti SK. The Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Obese Patients With Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis. *Cureus*. 2023 Jul 10;15(7):e41619. doi: 10.7759/cureus.41619. PMID: 37565103; PMCID: PMC10410482.
324. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, Vargas D, García N. Anticoagulation Control in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Attended at Primary Care Centers in Spain: The PAULA Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 Sep;68(9):769-76. doi: 10.1016/j.rec.2015.04.017. Epub 2015 Jul 11. PMID: 26169326.
325. Contreras Muruaga MM, Reig G, Vivancos J, González A, Cardona P, Ramírez-Moreno JM, Martí-Fábregas J, Suárez Fernández C; en nombre de los investigadores del estudio ALADIN; Listado de investigadores del estudio ALADIN. Factors associated with poor anticoagulation control with vitaminK antagonists among outpatients attended in Internal Medicine and Neurology. The ALADIN study. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2018 Oct;218(7):327-335. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2018.04.020. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29983190.

326. Al-Momany NH, Makahleh ZM, Al-Omari NA, Al-Sarayreh HA, Momani RO. Analysis of Factors That Interrupt With INR Control in the First Anticoagulation Clinic Monitoring Jordanian Patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan-Dec;25:1076029619870252. doi: 10.1177/1076029619870252. PMID: 31409123; PMCID: PMC6829640.
327. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R. When and How to Use Reversal Agents for Direct Oral Anticoagulants? *Curr Cardiol Rep*. 2023 May;25(5):371-380. doi: 10.1007/s11886-023-01858-x. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36976497.
328. Dünner D, Soto JR. Tratamiento anticoagulante oral con énfasis en sus indicaciones en Cardiología. *Rev Med Clín Las Condes*. 2018 Jan. [cited 2025 Feb. 23]; 29(1):76-86. Doi:10.1016/j.rmclc.2018.02.007. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S071686401830018X>.
329. Bond WS, Hussar DA. Detection methods and strategies for improving medication compliance. *Am J Hosp Pharm*. 1991 Sep;48(9):1978-88. PMID: 1928147.
330. Métry J-M, Meyer UA. Drug Regimen Compliance: Issues in Clinical Trials and Patient Management. Edited by Jean-Michel Métry J-M. (Ed.), Meyer UA (Ed.). Wiley, 1999. [cited 2025 Feb. 23]. doi:10.1002/047084633X. Disponible en: https://search.lib.utexas.edu/permalink/01UTAU_INST/k6kdll/alma991031286949706011.
331. García JCC, de Souza LB, Fuenmayor-González L, Freire Filho JR. El uso de herramientas de valoración de adherencia terapéutica: un reto necesario. *CLCS [Internet]*. 2023 Dec 19. [cited 2025 Feb. 23]; 16(12):31848-67. <https://doi.org/10.55905/revconv.16n.12-166> Disponible en: <https://ojs.revistacontribuciones.com/ojs/index.php/clcs/article/view/2646>.
332. Berlowitz DR, Foy CG, Kazis LE, Bolin LP, Conroy MB, Fitzpatrick P, Gure TR, Kimmel PL, Kirchner K, Morisky DE, Newman J, Olney C, Oparil S, Pajewski NM, Powell J, Ramsey T, Simmons DL, Snyder J, Supiano MA, Weiner DE, Whittle J; SPRINT Research Group. Effect of Intensive Blood-Pressure Treatment on Patient-Reported Outcomes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 24;377(8):733-744. doi: 10.1056/NEJMoa1611179. PMID: 28834483; PMCID: PMC5706112.
333. Bress AP, Bellows BK, King JB, Hess R, Beddhu S, Zhang Z, Berlowitz DR, Conroy MB, Fine L, Oparil S, Morisky DE, Kazis LE, Ruiz-Negrón N, Powell J, Tamariz L, Whittle J, Wright JT Jr, Supiano MA, Cheung AK, Weintraub WS, Moran AE; SPRINT Research Group. Cost-Effectiveness of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2017 Aug 24;377(8):745-755. doi: 10.1056/NEJMsa1616035. PMID: 28834469; PMCID: PMC5708850.
334. Moharamzad Y, Saadat H, Nakhjavan Shahraki B, Rai A, Saadat Z, Aerab-Sheibani H, Naghizadeh MM, Morisky DE. Validation of the Persian Version of the 8-Item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in Iranian Hypertensive Patients. *Glob J Health Sci*. 2015 Jan 1;7(4):173-83. doi: 10.5539/gjhs.v7n4p173. PMID: 25946926; PMCID: PMC4802120.
335. de Oliveira-Filho AD, Morisky DE, Neves SJ, Costa FA, de Lyra DP Jr. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale: validation of a Brazilian-Portuguese version in hypertensive adults. *Res Social Adm Pharm*. 2014 May-Jun;10(3):554-61. doi: 10.1016/j.sapharm.2013.10.006. Epub 2013 Oct 26. PMID: 24268603.
336. Valencia-Monsalvez F, Mendoza-Parra S, Luengo-Machuca L. Evaluación de la escala Morisky de adherencia a la medicación (mmas-8) en adultos mayores de un centro de atención primaria en Chile [Evaluation of Morisky medication adherence scale (mmas-8) in

- older adults of a primary health care center in Chile]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017 Apr-Jun;34(2):245-249. Spanish. doi: 10.17843/rpmpesp.2017.342.2206. PMID: 29177383.
337. Gutiérrez-Angulo ML, Lopetegi-Uranga P, Sánchez-Martín I, Garaigordobil-Landazabal M. Cumplimiento terapéutico en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus 2 [Therapeutic compliance in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus]. *Rev Calid Asist*. 2012 Mar-Apr;27(2):72-7. Spanish. doi: 10.1016/j.cali.2011.09.008. Epub 2011 Dec 3. PMID: 22138203.
338. Voils CI, Hoyle RH, Thorpe CT, Maciejewski ML, Yancy WS Jr. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Mar;64(3):250-4. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.014. Epub 2010 Dec 30. PMID: 21194887; PMCID: PMC3634915.
339. Reynolds K, Viswanathan HN, Muntner P, Harrison TN, Cheetham TC, Hsu JW, Gold DT, Silverman S, Grauer A, Morisky DE, O'Malley CD. Validation of the Osteoporosis-Specific Morisky Medication Adherence Scale in long-term users of bisphosphonates. *Qual Life Res*. 2014 Sep;23(7):2109-20. doi: 10.1007/s11136-014-0662-3. Epub 2014 Mar 7. PMID: 24604077.
340. Al-Qazaz HKh, Hassali MA, Shafie AA, Sulaiman SA, Sundram S, Morisky DE. The eight-item Morisky Medication Adherence Scale MMAS: translation and validation of the Malaysian version. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Nov;90(2):216-21. doi: 10.1016/j.diabres.2010.08.012. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20832888; PMCID: PMC3109726.
341. Shi PL, Wu ZZ, Wu L, Gao RC, Wu ZG, Wu GC. Reliability and validity of the Chinese version of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2022 Sep;41(9):2713-2720. doi: 10.1007/s10067-022-06195-y. Epub 2022 May 10. PMID: 35536414.
342. Sakthong P, Chabunthom R, Charoenvithiwongs R. Psychometric properties of the Thai version of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2009 May;43(5):950-7. doi: 10.1345/aph.1L453. Epub 2009 Apr 14. PMID: 19366872.
343. Ortiz MS. Inconsistencies in the sensitivity and specificity values in an Review Paper published in the Journal of Clinical Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022 Oct;24(10):1390-1391. doi: 10.1111/jch.14353. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34418272; PMCID: PMC9581089.
344. Afzal SK, Hasan SS, Babar ZU. A systematic review of patient-reported outcomes associated with the use of direct-acting oral anticoagulants. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Dec;85(12):2652-2667. doi: 10.1111/bcp.13985. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31077431; PMCID: PMC6955393.
345. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Portela-Romero M, González-Juanatey JR. Inercia terapéutica en anticoagulación oral en los pacientes con fibrilación auricular no valvular en atención primaria. Estudio ANFAGAL+. Therapeutic inertia in oral anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation in primary care. ANFAGAL+ study. *Rev Esp. Cardiol. REC: CardioClinics*. 2021 Jan. [cited 2025 Feb. 23]; 56(1):22-9. doi: <https://10.1016/j.rccl.2020.05.001>. Disponible en: <https://www.reccardioclinics.org/es-inercia-terapeutica-anticoagulacion-oral-pacientes-articulo-S2605153220300492>.

346. Precioso Costa FJ, Larré Muñoz MJ, Navarro Ros FM, Silvero YA, Garrido Sepúlveda L, Llisterri Caro JL. Grado de control y cumplimiento terapéutico de la anticoagulación con acenocumarol en Atención Primaria [Level of control and treatment adherence of anticoagulation with acenocoumarol in Primary Care]. *Semergen*. 2016 Sep;42(6):363-9. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2015.08.004. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26602939.
347. Barcellona D, Mameli A, Cornacchini S, Perra F, Diovaldi M, Farci N, Moledda V, Marongiu F. Patients' adherence to oral anticoagulants therapy: Comparison between vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants. *Int J Cardiol*. 2021 Jun 15;333:162-166. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.03.003. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33705844.
348. Song T, Xin X, Cui P, Zong M, Li X. Factors Associated with Anticoagulation Adherence in Chinese Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Patient Prefer Adherence*. 2021 Mar 1;15:493-500. doi: 10.2147/PPA.S285020. PMID: 33688171; PMCID: PMC7935330.
349. Bonsu KO, Young SW, Lee T, Nguyen HV, Chitsike RS. Self-reported adherence to direct oral anticoagulants versus warfarin therapy in a specialized thrombosis service-a cross-sectional study of patients in a Canadian Health Region. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023 Jan;79(1):117-125. doi: 10.1007/s00228-022-03418-8. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36399203.
350. Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, Hong YP, Morisky DE. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLoS One*. 2017 Nov 2;12(11):e0187139. doi: 10.1371/journal.pone.0187139. Erratum in: *PLoS One*. 2018 Apr 17;13(4):e0196138. doi: 10.1371/journal.pone.0196138. PMID: 29095870; PMCID: PMC5667769.
351. Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2011 Jan-Feb;51(1):90-4. doi: 10.1331/JAPhA.2011.09154. PMID: 21247831.
352. Souza AC, Alexandre NMC, Guirardello EB. Psychometric properties in instruments evaluation of reliability and validity. *Epidemiol Serv Saude*. 2017 Jul-Sep;26(3):649-659. English, Portuguese. doi: 10.5123/S1679-49742017000300022. PMID: 28977189.
353. Marques MD, Pedrosa RBDS, Oliveira HC, Gallani MCBJ, Rodrigues RCM. Validity, sensitivity and specificity of a measure of medication adherence instrument among patients taking oral anticoagulants. *Pharmacol Res Perspect*. 2023 Dec;11(6):e01113. doi: 10.1002/prp2.1113. PMID: 37897150; PMCID: PMC10611946.
354. Wang Y, Kong MC, Ko Y. Psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients taking warfarin. *Thromb Haemost*. 2012 Oct;108(4):789-95. doi: 10.1160/TH12-05-0368. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22836920.
355. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med*. 2007 Oct 16;147(8):573-7. doi: 10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2008 Jan 15;148(2):168. PMID: 17938396.
356. Costello A, Osborne JW. Best practices in exploratory factor analysis: four recommendations for getting the most from your analysis. *Practical Assessment, Research and Evaluation*. 2005;10(1):1-9. doi: 10.7275/jyj1-4868

357. Hernández-Costa A, Arregui-Montoya F, Leal-Hernández M, Ruiz-Merino G. 400/53 - Evaluación del tiempo en rango terapéutico en pacientes con fibrilación auricular tratados con antagonistas de la vitamina K. IV Congreso Autonómico SEMERGEN Murcia. 2019. [cited 2025 Feb. 23];45(Espec Congr 3):9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-congresos-iv-congreso-autonomico-semergen-murcia-117-sesion-comunicaciones--6284-comunicacion-evaluacion-del-tiempo-en-rango-75688#>.
358. Lorenzo-Seva U, Ferrando PJ. FACTOR 9.2: A Comprehensive Program for Fitting Exploratory and Semiconfirmatory Factor Analysis and IRT Models. *Applied Psychological Measurement*. 2013 Sep. [cited 2025 Feb. 23];37(6):497-8. doi:10.1177/0146621613487794. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0146621613487794>.
359. Browne MW, Cudeck R. Alternative Ways of Assessing Model Fit. *Sociological Methods and Research*. 1992 Nov;21(2):230-58. <https://doi.org/10.1177/0049124192021002005>
360. Ferrando PJ, Lorenzo-Seva U. Assessing the Quality and Appropriateness of Factor Solutions and Factor Score Estimates in Exploratory Item Factor Analysis. *Educ Psychol Meas*. 2018 Oct;78(5):762-780. doi: 10.1177/0013164417719308. Epub 2017 Jul 7. PMID: 32655169; PMCID: PMC7328234.
361. Mulaik SA, James LR, Van Alstine J, Bennett N, Lind S, Stilwell CD. Evaluation of goodness-of-fit indices for structural equation models. *Psychological Bulletin*. 1989 May. [cited 2025 Feb. 23];105(3):430-45. <http://dx.doi.org/10.1037/0033-2909.105.3.430>. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Nathan-Bennett-5/publication/232594885_Evaluation_of_Goodness-of-Fit_Indices_for_Structural_Equation_Models/links/0deec5229c4ee0263c000000/Evaluation-of-Goodness-of-Fit-Indices-for-Structural-Equation-Models.pdf.
362. MacCallum RC, Browne MW, Sugawara HM. Power analysis and determination of sample size for covariance structure modeling. *Psychological Methods*. 1996 Jun. [cited 2025 Feb. 23]; 1(2):130-49. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.1.2.130>. doi: [10.18637/jss.v048.i02](https://doi.org/10.18637/jss.v048.i02). Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1037/1082-989x.1.2.130>.
363. Rosseel Y. lavaan: An R Package for Structural Equation Modeling. *J. Stat. Soft.* [Internet]. 2012 May 24 [cited 2025 Feb. 23]; 48(2):1-36. Disponible en: <https://www.jstatsoft.org/index.php/jss/article/view/v048i02>.
364. Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, Lenain E, Postel-Vinay N, Plouin PF, Durieux P, Sabatier B. Validation of a French version of the 8-item Morisky medication adherence scale in hypertensive adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012 Jul;14(7):429-34. doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00634.x. Epub 2012 Apr 26. PMID: 22747615; PMCID: PMC8108765.
365. Tandon S, Chew M, Eklun-Gadegbeku CK, Shermock KM, Morisky DE. Validation and psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in Type 2 diabetes patients in sub-Saharan Africa. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Nov;110(2):129-36. doi: 10.1016/j.diabres.2015.10.001. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26515909.
366. Instituto Nacional de Estadística (INE); 2022. www.ine.es. Última visita 01/03/2025.

367. Raparelli V, Proietti M, Buttà C, Di Giosia P, Sirico D, Gobbi P, Corrao S, Davì G, Vestri AR, Perticone F, Corazza GR, Violi F, Basili S. Medication prescription and adherence disparities in non valvular atrial fibrillation patients: an Italian portrait from the ARAPACIS study. *Intern Emerg Med*. 2014 Dec;9(8):861-70. doi: 10.1007/s11739-014-1096-1. Epub 2014 Jul 3. Erratum in: *Intern Emerg Med*. 2015 Mar;10(2):261-5. doi: 10.1007/s11739-014-1166-4. PMID: 24990547.
368. Teppo K, Jaakkola J, Biancari F, Halminen O, Linna M, Haukka J, Putaala J, Tiili P, Lehtonen O, Niemi M, Mustonen P, Kinnunen J, Hartikainen J, Airaksinen KEJ, Lehto M. Association of income and educational levels with adherence to direct oral anticoagulant therapy in patients with incident atrial fibrillation: A Finnish nationwide cohort study. *Pharmacol Res Perspect*. 2022 Jun;10(3):e00961. doi: 10.1002/prp2.961. PMID: 35599338; PMCID: PMC9124817.



12. ANEXOS





12.ANEXOS

Anexo 1: Cuaderno de recogida de datos

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS:

Estas hojas contienen las cuestiones que se realizarán a el/la paciente, cuyas respuestas serán utilizadas en el estudio, algunas de estas cuestiones serán consultadas y contrastadas posteriormente en su historia clínica, dada la complejidad de algunos detalles referentes a patologías, analíticas y tratamientos que puede que el/la paciente desconozca y para asegurar la veracidad de los datos recogidos, (previa información y firma del consentimiento informado por parte de el/la paciente/persona responsable del mismo en caso de no estar capacitado el paciente para firmar).

Código paciente:
Código COIR del estudio: ADH.DES.DOB.ABG.23

ASPECTOS SOCIOCULTURALES	
Sexo:	
Edad:	
Población a la que pertenece:	Pego i les Valls Xàbia
Persona responsable de su medicación:	Paciente Familiar Cuidador/a
Grado de dependencia/ Índice de Barthel:	Independiente Dependiente leve Dependiente moderado Dependiente grave Dependiente total

ASPECTOS CLÍNICOS	
Tipo de anticoagulante y fármaco que toma:	AVK: Acenocumarol Warfarina ACOD: Dabigatrán Rivaroxabán Apixabán Edoxabán
Diagnóstico para anticoagulación:	Fibrilación auricular Prótesis valvular cardíaca Trombosis venosa profunda de repetición Flutter auricular Marcapasos Cardiopatía isquémica Tromboembolismo pulmonar
ACOD: Dispensación farmacéutica	Correcta Incorrecta

AVK: Control de INR	INR estable INR inestable
Complicaciones por toma de ACO:	Ninguna Hemorragia digestiva alta Hemorragia digestiva baja Púrpura senil Hematomas Epistaxis Trombosis Hematuria Hemorragia conjuntival
Tratamiento anticoagulante previo:	Ninguno Acenocumarol Warfarina Dabigatrán Rivaroxabán Apixabán
Causa del cambio de tratamiento:	INR inestable (AVK) Interacciones farmacológicas Hemorragias Comodidad Insuficiencia renal Fracaso terapéutico Anemia severa Intolerancia gástrica
Satisfacción con el cambio de tratamiento:	Sí No

ANTECEDENTES MÉDICOS			
	FG>60ml/min	FG 30-60ml/min	FG<30ml/min
Enfermedad renal crónica			
Cardiopatía	No	Sí	
Diabetes mellitus	No	Sí	
Hipertensión arterial	No	Sí	
Dislipemia	No	Sí	
Enfermedad respiratoria crónica	No	Sí	
Enfermedad oncológica	No	Sí	
Enfermedad neurológica	No	Sí	
Enfermedad digestiva	No	Sí	
Consumo de alcohol	No	Ocasional	Diario
Consumo de tabaco	Nunca	Exfumador	Activo
Obesidad	No-IMC<24.9	Sobrepeso-IMC25-29.9	Obesidad o IMC>30
Enfermedad tiroidea	No	Hipotiroidismo	Hipertiroidismo

CUMPLIMENTACIÓN DE LA ESCALA EN LA PRIMERA VISITA Fecha (_ / _ / _)

CUESTIONARIO ADHERENCIA

ÍTEMES DE LA ESCALA MORISKY DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES (MMAS-8-ÍTEMES) EN ESPAÑOL

- 1- ¿A veces se le olvida tomar su medicación anticoagulante (Sintrom ®/ Aldocumar ®/ Pradaxa ®/ Eliquis ®/ Xarelto ®/ Lixiana ®)? (Sí/No)?
- 2- En las últimas dos semanas, ¿Hubo algún día que se le olvidó tomar la medicación? (Sí/No)
- 3- ¿Alguna vez redujo o no tomó las pastillas sin hablar antes con su médico porque se sentía mal al tomarlo? (Sí/No)
- 4- Cuando se va de viaje o sale de casa, ¿se le olvida llevar su medicación? (Sí/No)
- 5- ¿Se tomó las pastillas ayer? (Sí/No)
- 6- Pacientes en tratamiento con **AVK**: Cuando tiene buen control del tratamiento, ¿Deja de tomarlo? (Sí/No)

Pacientes en tratamiento con **ACOD**: Cuando tiene buen control de su arritmia/circulación/corazón/válvula del corazón deja de tomarlo? (Sí/No)
- 7- **Tomar la medicación todos los días, es un inconveniente para algunas personas. ¿Alguna le ha molestado tener que tomar la medicación anticoagulante? (Sí/No)**
- 8- ¿Con que frecuencia tiene dificultad para acordarse de tomar la medicación anticoagulante? (Nunca/Casi nunca/A veces/A menudo/Siempre)

CUMPLIMENTACIÓN DE LA ESCALA EN LA SEGUNDA VISITA Fecha (_ / _ / _)

ÍTEMES DE LA ESCALA MORISKY DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES (MMAS-8-ÍTEMES) EN ESPAÑOL

- 1- ¿A veces se le olvida tomar su medicación anticoagulante (Sintrom ®/ Aldocumar ®/ Pradaxa ®/ Eliquis ®/ Xarelto ®/ Lixiana ®)? (Sí/No)
- 2- En las últimas dos semanas, ¿Hubo algún día que se le olvidó tomar la medicación? (Sí/No)
- 3- ¿Alguna vez redujo o no tomó las pastillas sin hablar antes con su médico porque se sentía mal al tomarlo? (Sí/No)
- 4- Cuando se va de viaje o sale de casa, ¿se le olvida llevar su medicación? (Sí/No)
- 5- ¿Se tomó las pastillas ayer? (Sí/No)
- 6- Pacientes en tratamiento con **AVK**: Cuando tiene buen control del tratamiento, ¿Deja de tomarlo? (Sí/No)

Pacientes en tratamiento con **ACOD**: Cuando tiene buen control de su arritmia/circulación/corazón/válvula del corazón deja de tomarlo? (Sí/No)
- 7- **Tomar la medicación todos los días, es un inconveniente para algunas personas. ¿Alguna le ha molestado tener que tomar la medicación anticoagulante? (Sí/No)**
- 8- ¿Con qué frecuencia tiene dificultad para acordarse de tomar la medicación anticoagulante? (Nunca/Casi nunca/A veces/A menudo/Siempre)



Anexo 2: Hoja de información a el/la paciente y consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.

Título del estudio: Evaluación de las propiedades psicométricas de la “Morisky Medication Adherence Scale-8 (MMAS-8©) en pacientes tratados con anticoagulantes orales en población española.

Introducción:

Somos un grupo de investigación integrado por médicos de familia del Departamento de Salud de Denia y de Alicante-Sant Joan d'Alacant. Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un proyecto de investigación aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de San Juan y cumple con los requisitos legales y científicos propio de estos trabajos. La intención de este documento es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir, además puede consultar con las personas que considere oportuno.

Participación voluntaria:

Su participación en este estudio es voluntaria. Puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico, enfermera u otros profesionales de la salud, ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Descripción general del estudio:

Una de las principales causas de falta de control de los problemas médicos por los que usted toma el Sintrom© u otro anticoagulante, es no tomar el fármaco de manera adecuada (falta de adherencia terapéutica). Actualmente no disponemos en español de cuestionarios sencillos y validos que permitan identificar el problema de la falta de adherencia terapéutica en pacientes que toman fármacos como el Sintrom© u otros anticoagulantes.

El objetivo de este estudio es evaluar la adecuación del cuestionario MMAS-8 para identificar las dificultades en la toma de anticoagulantes, y que sea sencillo y válido. Para ello es necesario que complete un cuestionario sencillo de 8 preguntas sobre la forma en que toma esta medicación. Además, se recogerá el grado de control del INR si toma Sintrom©, la función del riñón e hígado en sus últimos análisis y la medicación que está tomando.

Beneficios

Consideramos que su participación en el estudio no tiene ningún riesgo añadido a su enfermedad. Es posible que no obtenga ningún beneficio por su participación, pero puede conocer mejor su grado de cumplimiento a los fármacos anticoagulantes y es posible que pueda ayudar a disponer de un cuestionario sencillo que permita identificar cuando hay dificultades para la toma de estos fármacos.

Confidencialidad:

La información obtenida será anónima y solo será accesible al médico del estudio o sus colaboradores. Será tratada con confidencialidad, según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

Muchas gracias por su colaboración,
El equipo investigador

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO DE EL/LA PACIENTE

Título del estudio: Evaluación de las propiedades psicométricas de la “Morisky Medication Adherence Scale-8 (MMAS-8©) en pacientes tratados con anticoagulantes orales en población española.

Código de paciente:

(Este documento ser firmará por duplicado quedándose una copia la investigadora y otra el/la paciente)

Yo (nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (Nombre de la investigadora)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Fecha Firma de el/la paciente.....

Fecha..... Firma de la investigadora.....

Anexo 3: Documento de aprobación del Comité de Ética de la Investigación (CEI)



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JUAN DE ALICANTE

DR. FRANCISCO SÁNCHEZ FERRER, Secretario del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario San Juan de Alicante,

CERTIFICA

Que este Comité, en su reunión de fecha 30 de Mayo de 2023, ha evaluado **Enmienda relevante nº 2** del proyecto de investigación aprobado el 05 de Diciembre de 2016 y titulado **“VALIDACIÓN DE LA @ESCALA MORISKY DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON HIPOLIPEMIANTE, ANTIDIABÉTICOS y/o ANTICOAGULANTES (MMAS-8-ÍTEM) EN ESPAÑOL”** Código de Comité: 16/310.

y que considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados los procedimientos para obtener el consentimiento informado.
- El tratamiento de la información del estudio se realizará conforme a la legislación vigente de protección y confidencialidad de los datos en relación a los métodos, riesgos y tratamiento de los mismos tal y como se contempla en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016.

y que este Comité da su aprobación a dicho estudio para que sea realizado por **Dr. Domingo Orozco Beltrán**, del Servicio de Medicina Familiar del Hospital Universitario San Juan de Alicante.

Lo que firmo en San Juan, a 30 de Mayo de 2023

SECRETARIO DEL CEI

FRANCISCO JOSE | Firmado digitalmente por
SANCHEZ|FERRER | FRANCISCO JOSE|SANCHEZ|
FERRER
Fecha: 2023.05.30 15:54:09
+02'00'

Fdo.: Dr. Francisco Sánchez Ferrer



Anexo 4: Informe de Evaluación de Investigación Responsable (COIR)



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE

Elche, a 8/06/2023

Director/a	DOMINGO OROZCO BELTRÁN
Codirectores/as	MARIA VIRTUDES PÉREZ JOVER
Estudiante	ANNA BORRÁS GALLÉN
Programa de doctorado	Deporte y Salud
Título de la tesis doctoral	VALIDACIÓN DE LA "MORISKY MEDICATION ADHERENCE SCALE-8 (MMAS-8) PARA PACIENTES TRATADOS CON ANTICOAGULANTES ORALES EN ESPAÑOL
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética	No solicitado/No procede
Código provisional	230605195607
Código de autorización COIR	ADH.DES.DOB.ABG.23
Caducidad	8 años*

*Importante: La caducidad de las autorizaciones de tesis, basadas en la adhesión a un proyecto de investigación, están condicionadas a la vigencia de la autorización de dicho proyecto en este sentido: todas las actividades de la tesis que tengan implicaciones ético-legales deberán realizarse mientras dicho proyecto esté vigente. Dicho de otro modo, sólo podrán realizarse actividades de carácter intelectual una vez el proyecto al que se adhiere haya caducado.

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: VALIDACIÓN DE LA "MORISKY MEDICATION ADHERENCE SCALE-8 (MMAS-8) PARA PACIENTES TRATADOS CON ANTICOAGULANTES ORALES EN ESPAÑOL ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,



Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de tesis autorizadas por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/proyectos-de-investigacion/>





Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



ORIGINAL

Evaluación de las propiedades psicométricas de la escala Morisky de adherencia terapéutica de 8 ítems^o (MMAS-8) para anticoagulantes orales en población española



A. Borrás-Gallén^a, D. Orozco-Beltrán^{c,b,d,*}, J.A. Quesada^{c,b}, C. Carratalá-Munuera^{c,b},
A. López-Pineda^{c,b}, R. Nouni-García^{c,b} y V. Pérez-Jover^e

^a Centro de Salud de Pego, Pego, Alicante, España

^b Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS), Barcelona, España

^c Departamento de Medicina Clínica, Facultad de Medicina, Centro de Investigación en Atención Primaria, Universidad Miguel Hernández de Elche, Elche, Alicante, España

^d Hospital Universitario de San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante, España

^e Departamento de Psicología de la Salud, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, España

Recibido el 10 de septiembre de 2024; aceptado el 23 de noviembre de 2024

PALABRAS CLAVE

Anticoagulantes orales;
Antivitamina K;
Anticoagulantes orales directos;
Adherencia terapéutica;
Atención Primaria;
Cuestionarios y escalas;
Estudios de validación

Resumen

Objetivo: El uso de anticoagulantes orales ha aumentado debido a la creciente prevalencia de fibrilación auricular, condición que incrementa el riesgo de eventos tromboembólicos. Estos fármacos son efectivos en su prevención, pero su éxito depende de la adherencia terapéutica, lo que requiere herramientas validadas para su evaluación. El objetivo del estudio es evaluar la idoneidad del cuestionario Morisky Medication Adherence Scale-8 (MMAS-8) en su versión adaptada para la población española.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y transversal en centros de salud de Jávea y Pego entre 2017 y 2022. Participaron 211 pacientes tratados con anti-coagulantes orales durante al menos 6 meses. Para evaluar la adherencia, se utilizó la versión española del cuestionario MMAS-8. La fiabilidad se determinó mediante el coeficiente omega de McDonald y el método de «test-retest», mientras que la validez fue analizada mediante un análisis factorial.

Resultados: El coeficiente omega de 0,69 indicó una consistencia interna moderada. Los ítems 1 y 8 mostraron concordancia moderada, mientras que los otros ítems presentaron concordancia débil, lo que dio como resultado una concordancia total moderada. En el análisis de validez de constructo, se observó poca variabilidad, lo que sugiere que la escala no refleja una estructura unidimensional clara.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dorozco@umh.es (D. Orozco-Beltrán).

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2024.102439>

1138-3593/© 2024 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

KEYWORDS

Oral anticoagulants;
Antivitamin K;
Direct oral
anticoagulants;
Therapeutic
adherence;
Primary Care;
Questionnaires and
scales;
Validation studies

Conclusiones: La escala MMAS-8 mostró moderada consistencia interna y baja estabilidad temporal. Además, los resultados sugieren que la escala no es adecuada para medir la adherencia en pacientes tratados con anticoagulantes orales debido a su falta de consistencia en la población estudiada.

© 2024 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Evaluation of the psychometric properties of the 8-item Morisky medication adherence scale (MMAS-8) for oral anticoagulants in the Spanish population

Abstract

Aim: The use of oral anticoagulants has increased due to the rising prevalence of auricular fibrillation, a condition that raises the risk of thromboembolic events. These drugs are effective in preventing such events, but their success depends on therapeutic adherence, which requires validated tools for assessment. The aim of this study is to evaluate the suitability of the Morisky Medication Adherence Scale-8 (MMAS-8) questionnaire in its adapted version for the Spanish population.

Materials and methods: An observational, descriptive, cross-sectional study was conducted in health centres in Jávea and Pego between 2017 and 2022. A total of 211 patients treated with oral anticoagulants for at least 6 months participated. To assess adherence, the Spanish version of the MMAS-8 questionnaire was used. Reliability was determined using McDonald's Omega coefficient and the test-retest method, while validity was assessed through factor analysis.

Results: The Omega coefficient of 0.69 indicated moderate internal consistency. Items 1 and 8 showed moderate agreement, while the other items demonstrated weak agreement, resulting in overall moderate concordance. Construct validity analysis showed little variability, suggesting that the scale does not clearly reflect a unidimensional structure.

Conclusions: The MMAS-8 scale demonstrated moderate internal consistency and low temporal stability. Furthermore, the results suggest that the scale is not suitable for measuring adherence in patients treated with oral anticoagulants due to its lack of robustness in the studied population.

© 2024 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

El uso de anticoagulantes orales está aumentando de forma progresiva en relación con el aumento de la prevalencia, incidencia y mortalidad asociadas a la fibrilación auricular (FA). Esta resulta ser el diagnóstico principal asociado al tratamiento anticoagulante oral utilizado como prevención primaria o secundaria de fenómenos tromboembólicos¹. Además, desde que los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) están sustituyendo de forma progresiva a los anticoagulantes orales clásicos o antivitamina K (AVK), está aumentando el número de pacientes en tratamiento anti-coagulante por vía oral de forma crónica. Aunque hasta el momento, la mayoría de los pacientes anticoagulados toda- vía se encuentra en tratamiento con AVK, en concreto con acenocumarol o warfarina². Estos fármacos han demostrado ser eficaces, presentan un bajo coste económico y disponen de antídoto, pero suponen un riesgo hemorrágico elevado³. Asimismo, los pacientes tratados con AVK requieren un estricto control de su tratamiento y estilo de vida para con- seguir mantener un nivel de *international normalized ratio* (INR) en sangre en rango terapéutico y así evitar complica-

ciones, tanto hemorrágicas como tromboembólicas. Se ha observado que un porcentaje elevado de estos pacientes no logra este estricto control^{4,5}. Este hecho puede deberse a factores como interacciones farmacológicas o alimentarias, relacionadas con el consumo de alimentos ricos en vitamina K o alcohol, así como con la influencia en el control del INR de enfermedades concomitantes como la diabetes⁶. Por otro lado, los ACOD han demostrado ser fármacos seguros, eficaces en la prevención de fenómenos tromboembólicos, presentan una posología sencilla, invariable y no precisan de controles periódicos de sus niveles en sangre². Sin embargo, suponen un elevado coste económico en comparación con los AVK, presentan también un elevado riesgo hemorrágico y muchos de estos fármacos todavía no disponen de un antídoto en la práctica clínica diaria⁷⁻⁹.

La importancia de una correcta adherencia terapéutica a estos fármacos es necesaria tanto para asegurar la eficacia del tratamiento y minimizar los riesgos derivados de su enfermedad, como para evitar las posibles complicaciones graves relacionadas con el tratamiento^{10,11}. Es fundamental que el profesional sanitario pueda identificar si los problemas en la efectividad de un tratamiento se deben a

la ineficacia del medicamento o a la falta de adherencia, entre otros factores¹². Saber si un paciente está tomando su medicación según lo prescrito permite a los profesionales ajustar el tratamiento adecuadamente, ya sea modificando la dosis, cambiando el medicamento o abordando posibles barreras que puedan impedir una adecuada adherencia terapéutica¹³. Las herramientas para medir la adherencia ayudan a los profesionales a conocer si el paciente tiene problemas a la hora de tomar su medicación y en ese caso ofrecer intervenciones educativas y de apoyo personalizadas, actuando sobre los posibles motivos, como los efectos secundarios, la complejidad del régimen, la falta de comprensión o los problemas de acceso¹⁴. Existen diversas formas de medir la adherencia, cada una con sus ventajas e inconvenientes: la medición directa de medicación en sangre u orina, el recuento de comprimidos, la revisión de registros de dispensación, la monitorización electrónica o el autoinforme proporcionado por el paciente mediante un cuestionario. Los cuestionarios son fáciles de implementar, pero no están libres de sesgos¹⁵.

El cuestionario Morisky Medication Adherence Scale-8 (MMAS-8)¹⁶⁻¹⁸ es un instrumento frecuentemente utilizado tanto en investigación como en la práctica clínica para medir la adherencia a la medicación. Esta escala es sencilla y rápida de utilizar, características que la hacen atractiva para su uso de forma habitual. Sin embargo, a pesar de que este cuestionario ha sido validado en otras poblaciones y enfermedades diferentes de las originarias, en algunas ocasiones se ha utilizado sin haber sido validado en los entornos clínicos en los que se ha utilizado^{16,19-28}, habiéndose demostrado que no es adecuado en algunos de estos entornos. Además, recientemente, se han retractado los resultados del estudio original^{16-18,29} debido a inconsistencias en los valores de sensibilidad (S) y especificidad (E) del mismo.

Aunque no hay suficiente evidencia para afirmar que el cuestionario MMAS-8¹⁶⁻¹⁸ es válido para medir la adherencia a los anticoagulantes orales en todas las poblaciones, en algunos casos esta escala se ha utilizado para evaluarla³⁰⁻³⁸. Este estudio nace de la necesidad de disponer de una herramienta adecuada y validada para medir la adherencia a los anticoagulantes orales y de evitar el uso sistemático de herramientas no validadas que puedan no ser idóneas o útiles para valorar la adherencia en estos pacientes³⁹.

Para determinar la precisión de un cuestionario que evalúe la adherencia a un tipo de tratamiento específico en una población con características concretas, se necesita conocer la relación entre la puntuación obtenida con un indicador de referencia o *gold standard* que tenga garantías de medir lo que se desea (validez de criterio). Sin embargo, cuando no se dispone de un *gold standard* realmente fiable y factible en la práctica clínica, como es el caso de la adherencia a anticoagulantes orales⁴⁰, se limita la capacidad de confirmar de manera concluyente que el cuestionario mide correctamente la adherencia. Alternativamente, la evaluación de las propiedades psicométricas, como la validez de contenido, la validez de constructo y la fiabilidad, pueden indicar la calidad y consistencia del cuestionario, y dar una idea aproximada de si el cuestionario mide lo que se pretende de manera consistente y precisa⁴¹.

El cuestionario MMAS-8¹⁶⁻¹⁸ ha sido evaluado con el objetivo de medir la adherencia a los AVK en población de Brasil⁴² y de Singapur⁴³, usando el INR como indicador de referencia

de adherencia, considerándose en ambos estudios el MMAS-8 como una herramienta adecuada, aunque sobrestima la no adherencia. Incluso Marques et al.⁴² lo llegan a utilizar como *gold standard* para evaluar otro cuestionario y concluye que el cuestionario Global Assessment of Medication Adherence Instrument (GEMA) es más adecuado para esta población. No se han encontrado estudios que hayan evaluado la adecuación de la escala MMAS-8 para pacientes tratados con todo tipo de anticoagulantes orales en población española. Por ello, el objetivo del presente estudio fue evaluar la adecuación de la escala MMAS-8 para medir la adherencia a anticoagulantes orales, a través de la valoración de las propiedades psicométricas de esta escala en población española.

Material y métodos

En el diseño y la concepción de este estudio se siguieron las recomendaciones de la guía STROBE para estudios observacionales⁴⁴.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal realizado en los centros de salud de Jávea y Pego entre los años 2017 y 2022. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario de San Juan de Alicante (código 16/310).

Participantes

La población de estudio fue conformada de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales que acudieron a los centros de salud durante el periodo de inclusión. Los criterios de selección de los participantes fueron los siguientes.

Criterios de inclusión

Quienes estuvieran en tratamiento durante al menos los 6 meses antes de su inclusión en el estudio con AVK o ACOD, que hablaran español, que o bien fueran independientes para el control de su tratamiento o que tuvieran un solo cuidador responsable de la medicación, pertenecientes al Departamento de salud de Denia (Alicante) y que firmaron el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Aquellos que hubieran tenido que interrumpir el tratamiento anticoagulante más de 2 semanas en los últimos 6 meses debido a ingresos hospitalarios, intervenciones quirúrgicas u otras causas no dependientes del paciente, analfabetismo, pacientes institucionalizados/as, dependientes que dispongan de más de un cuidador responsable de su tratamiento, cuya expectativa de vida fuera inferior a un año o quienes no cumplimentaran la escala MMAS-8¹⁶⁻¹⁸ por segunda vez («test-retest») por pérdida de seguimiento o fallecimiento.

Variables

Las variables explicativas del estudio fueron la edad, el sexo, el consumo de tabaco y alcohol, el grado de dependencia

mediante el índice de Barthel, el índice de masa corporal, el fármaco anticoagulante y el tipo prescrito, el diagnóstico para el que ha sido indicado, las comorbilidades, el control del INR (estable/inestable) en el caso de pacientes tratados con AVK y la correcta dispensación del fármaco anticoagulante en pacientes tratados con ACOD. Se consideró como variable respuesta la adherencia terapéutica al fármaco anticoagulante oral medida con el cuestionario MMAS-8¹⁶⁻¹⁸.

Instrumento de medida de adherencia

Se utilizó la versión española de la escala MMAS-8¹⁶⁻¹⁸ para medir la adherencia al tratamiento, evaluada en un estudio previo con pacientes diabéticos⁴⁵. Las categorías de respuesta son sí/no para cada uno de los 7 primeros ítems del cuestionario y una respuesta tipo Likert de 5 puntos para el último ítem (nunca/rara vez, de vez en cuando, a veces, muchas veces, todo el tiempo). La interpretación del resultado de la escala se estructura en 3 niveles: baja adherencia (puntuación < 6), adherencia media (puntuación = 6-7) y adherencia alta (puntuación = 8). El uso del MMAS[®] está protegido por las leyes de *copyright* de Estados Unidos. El profesor Donald E. Morisky, que desarrolló la el MMAS-8, nos proporcionó la traducción al español y nos dio permiso para utilizarla en este estudio.

Se consideraron el INR y el registro de dispensación del fármaco como *gold standard* de adherencia en los pacientes tratados con AVK y ACOD, respectivamente. La información de la dispensación de los ACOD se recogió a través del registro en la historia clínica electrónica del Sistema Público de Salud de la Comunidad Valenciana. Se registraron el número de envases dispensados al paciente y el número de cajas prescritas por el médico durante los últimos 12 meses. Esta variable se categorizó en «completa» cuando el paciente había retirado de la farmacia el 100% de las cajas prescritas

por su médico, con un margen de ± 1 caja e «incompleta» cuando se dispensaban al menos 2 cajas más o 2 cajas menos de las prescritas por el médico. El hecho de contabilizar, en ocasiones, una dispensación de una caja menos de las prescritas podría deberse a que el fármaco estuviera pendiente de dispensación en los días siguientes a la obtención de datos y, del mismo modo, aquellos pacientes que habían retirado de la farmacia una caja de más de las prescritas por su facultativo a menudo se asociaba a un extravío puntual de la medicación o error en el programa de dispensación en farmacia que no les permitía la retirada de la caja prescrita, por lo que debían solicitar a su facultativo una receta complementaria. En relación con los AVK, se utilizó el valor de INR como prueba de control de la toma correcta del fármaco. Se calculó el tiempo en rango terapéutico (TRT) de cada paciente mediante el método directo, que consiste en recoger todos los valores de INR registrados en la historia clínica del paciente los 6 meses previos al inicio del estudio y calcular el porcentaje que se encuentra en rango terapéutico. Este rango terapéutico se encuentra entre 2 y 3 en la mayoría de los/las pacientes y entre 2,5 y 3,5 en algunos casos⁴⁶. Se consideró INR lábil o inestable cuando el TRT se situaba por debajo del 60%^{47,48}. Se tuvo en cuenta que el rango terapéutico requerido en cada paciente varía según la enfermedad que requiere la anticoagulación o, de

forma individual, si el paciente ha presentado complicaciones trombóticas o hemorrágicas^{49,50}.

Procedimiento y fuente de datos

La captación de pacientes se realizó en los centros de salud, durante la práctica clínica habitual mediante un muestreo consecutivo de los pacientes que cumplían criterios de selección. Los profesionales de medicina y de enfermería, responsables de cada paciente, invitaron a participar en el estudio a quienes acudían a consulta por cualquier motivo que cumplían criterios de selección, previo a la entrega y firma del consentimiento informado. En cuanto a la tasa de respuesta de los pacientes, todos aquellos invitados a participar en el estudio dieron su consentimiento tras ser informados e invitados por su médico de familia o su enfermera. Hay que tener en cuenta que los profesionales sanitarios asignados a los pacientes crónicos invitados a participar conocen bien a sus pacientes, existiendo una relación de confianza entre ellos, hecho que favoreció la participación. Del mismo modo, también contribuyó a la participación en el estudio, que el paciente comprendiera que participar no conllevaba ninguna dificultad, incomodidad o cambios en su rutina diaria. Posteriormente, se obtuvieron los datos sociodemográficos, hábitos a través de la entrevista clínica realizada o bien al paciente o bien a su cuidador principal. La información de las comorbilidades, los tratamientos, la dispensación farmacéutica y el control de INR se obtuvo mediante la revisión de la historia clínica electrónica. El cuestionario fue autocumplimentado por el paciente o por el cuidador principal en el caso de los pacientes dependientes en la sala de espera, pudiendo consultar con el médico las dudas que le pudieran surgir. Se cumplimentó 2 veces, con intervalo entre ellas de entre 2 y 4 meses.

Tamaño muestral

La muestra final del estudio está compuesta por 211 pacientes, lo que representa una proporción (número de pacientes:número de ítems) de 26:1 para evaluar las propiedades psicométricas del cuestionario. Esta proporción es mayor que la recomendada por la guía de validación y adaptación de herramientas. Por lo tanto, este tamaño de muestra aseguró una proporción de estructuras factoriales correctas mayor del 70%, según lo recomendado por Costello y Osborne⁵¹ y se logró una precisión de $\pm 0,053$ para un intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) de un coeficiente de Cronbach de 0,8 para una estructura unidimensional asumida por el autor.

Análisis estadístico

Para evaluar la fiabilidad, se midió la consistencia interna a través del coeficiente Omega de McDonald's en el análisis factorial exploratorio, adecuado para ítems con diferentes niveles de fiabilidad, menos afectado por el número de ítems y la dimensionalidad. Asimismo, la estabilidad temporal se evaluó mediante el cálculo del coeficiente de correlación intraclase (CCI) a partir de la concordancia «test-retest».

No se evaluó la concordancia interobservadores, ya que la recogida de datos fue realizada por una sola investigadora. Para evaluar la validez de constructo, se realizó un análisis factorial exploratorio (AFE) en una muestra de entrenamiento aleatoria de aproximadamente el 50% del tamaño de la muestra original y utilizando el programa FAC-TOR (V.10.5.01)⁵². Para evaluar la adecuación del AFE se aplicó la prueba de esfericidad de Bartlett, se calculó el índice de adecuación de Kaise-Meyer-Olkin (KMO) y su IC del 95%, y se evaluaron la asimetría y la curtosis mediante el método de Mardia como indicador de normalidad multivariada. En el cuestionario, las respuestas a todos los ítems son ordinales, por lo que se puede asumir un rasgo continuo subyacente y se pueden utilizar matrices de correlación policóricas. Para extraer los factores se utilizó un método de mínimos cuadrados robustos no ponderados. El número de factores a extraer se estimó mediante análisis paralelo. Se realizó un análisis factorial con el número de dimensiones obtenidas, mediante rotación Oblimin ponderada. La bondad de ajuste se midió utilizando el error cuadrático medio de aproximación (RMSEA), el índice de ajuste comparativo (CFI) y el índice de bondad de ajuste (GFI), considerando valores adecuados $< 0,08$ y $> 0,9$, respectivamente⁵³.

Además, la estructura unidimensional se evaluó utilizando los índices de congruencia unidimensional (UniCo), varianza común explicada (ECV) y media de cargas absolutas residuales del ítem (MIREAL), tomando valores $> 0,95$, $> 0,85$, $t < 0,30$, respectivamente, como valores aceptables de la estructura unidimensional⁵⁴. En el 50% restante de la muestra de prueba aleatoria se realizó un análisis factorial confirmatorio (AFC) del modelo obtenido por el EFA y del modelo unidimensional propuesto por Morisky et al.¹⁶ se realizó utilizando ecuaciones estructurales.

Para analizar la bondad de ajuste se utilizó la chi al cuadrado y el análisis factorial confirmatorio (AFC) con un criterio de al menos 0,90⁵⁵ y la raíz del error cuadrático medio (RECM) con su IC del 90%⁵⁶. La RMSEA es una de las medidas que menos se ve afectada por el tamaño de la muestra⁵². Los valores aceptables para CFI fueron aquellos superiores a 0,90 y para RMSEA, los inferiores a 0,08. Se aplicó el diagrama de ruta asociado a sus estimaciones, el error y la prueba de cada ítem y sus varianzas. El análisis se realizó utilizando el programa R (v.4.2.2) con el paquete Lavaan⁵⁷.

La validez de criterio de la adherencia medida por el cuestionario MMAS-8 se evaluó frente al *gold standard* INR para los pacientes en tratamiento con fármacos AVK y la dispensación en pacientes con fármacos ACOD. Se estimaron indicadores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de verosimilitud, junto con sus IC del 95%, tomando como pacientes altamente adherentes aquellos con puntuación igual a 8 en el cuestionario MMAS-8. El análisis se realizó usando el programa Microsoft Excel Office (Microsoft Excel Office 2021, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Estados Unidos).

Resultados

Un total de 213 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión durante el periodo de reclutamiento, pero 2 de ellos fallecieron antes de cumplimentar el cuestionario

por segunda vez (prueba test-retest). La edad media de los pacientes fue de 75,6 años (DE 12,6). De la muestra de 211 pacientes, el 57,35% (n = 121) fueron hombres, el 33,7% (n = 71) tenían menos de 75 años y el 17,5% (n = 37) eran mayores de 85 años. El 60,2% (n = 127) se encontraba en tratamiento con AVK y el 39,8% (n = 84) restante con ACOD. El diagnóstico asociado al tratamiento anticoagulante fue fibrilación auricular en el 82% (n = 173) de los pacientes. La dispensación en farmacia del tratamiento con ACOD fue correcta en el 96,4% (n = 81) de los casos. El control de INR era estable en el 67,7% (n = 86) de los participantes e inadecuado en el 32,3% (n = 41) restante. En cuanto a las comorbilidades se destaca que el 85,3% (n = 180) presentaba hipertensión arterial, el 63,5% (n = 134) dislipidemia, el 60,7% (n = 128) algún tipo de cardiopatía; el 39,8% (n = 84) presentaba obesidad y el 32,2% (n = 68) sobrepeso; el 31,8% (n = 67) presentaba algún tipo de afección respiratoria crónica, el 28,4% (n = 60) diabetes; el 27% (n = 57) eran exfumadores y el 9% (n = 19) fumadores activos y el 11,8% (n = 25) consumía alcohol de forma diaria (tabla 1).

Evaluación de la adherencia terapéutica

Al realizar el test-retest, 145 pacientes en el test (68,7%) y 155 en el retest (73,46%) se encontraban en la categoría de adherencia alta, 54 (25,6%) y 45 (21,32%) en la categoría de adherencia moderada, y 12 (5,7%) y 11 (5,21%) en la categoría de adherencia baja. En la tabla 2 se indica la puntuación media de la escala en la medición test-retest.

Análisis de las propiedades psicométricas del cuestionario MMAS-8

Fiabilidad

Se evaluó la fiabilidad analizando la consistencia interna y la estabilidad temporal. Para la consistencia interna se obtuvo un resultado de 0,69 para la escala (IC del 95% = 0,517- 0,777). Este resultado indica que la consistencia interna puede considerarse moderada.

La tabla 3 muestra el número y el porcentaje de respuestas en cada ítem en las 2 mediciones realizadas. Se observa que el ítem 6 toma el valor 1 en todos los casos y que los ítems 3, 4 y 5 presentan varianza casi cero. En la tabla 4 se analiza la concordancia antes-después en las respuestas a los ítems de MMAS-8, donde se observó un índice de kappa de 0,422 y 0,432 para los ítems 1 y 8, respectivamente, que se traduce en una concordancia moderada para dichos ítems, mientras que en el resto de los ítems la concordancia fue débil o pobre.

Validez

El análisis realizado para determinar la validez de constructo mostró que el ítem 6 tomaba el valor 1 en todos los casos. Los ítems 3, 4 y 5 presentaban varianza casi-cero y el resto de los ítems presentaban muy poca variabilidad, por lo que no se llega a estimar ninguna estructura factorial. En cuanto a la capacidad predictiva del MMAS-8 para identificar a pacientes con adherencia alta o media/baja adherencia en pacientes que toman AVK (tabla 5), se encontró una sensibilidad baja (61,6% [51,3-71,9]), una especificidad muy baja (24,4% [11,3-37,5]) y un valor predictivo negativo (VPN) muy bajo,

Tabla 1 Características descriptivas de la población de estudio

Variable	n	%
Sexo		
Hombre	121	57,3
Mujer	90	42,7
Rango de edad		
< 65 años	28	13,3
65-75 años	43	20,4
76-85 años	103	48,8
>85 años	37	17,5
Índice de Barthel		
Independiente	157	74,4
Dependencia leve	26	12,3
Dependencia moderada	18	8,5
Dependencia grave	10	4,7
Dependencia total	0	0,0
Fármaco anticoagulante		
Acenocumarol	126	59,7
Warfarina	1	0,5
Dabigatrán	12	5,7
Rivaroxabán	21	10,0
Apixabán	35	16,6
Edoxabán	16	7,6
Diagnóstico de anticoagulación		
Fibrilación auricular	173	82,0
Prótesis válvula cardíaca	11	5,2
Trombosis venosa de repetición	13	6,2
Flutter auricular	5	2,4
Marcapasos	1	0,5
Cardiopatía isquémica	2	0,9
Tromboembolia pulmonar	6	2,8
Dispensación ACOD		
Completa	81	96,4
Incompleta	3	3,6
Control INR AVK		
INR estable	86	67,7
INR inestable	41	32,3
Enfermedad renal crónica		
FG >60	144	68,2
FG 30-60	46	21,8
FG < 30	21	10
Cardiopatía		
No	83	39,3
Sí	128	60,7
Diabetes mellitus		
No	151	71,6
Sí	60	28,4
Hipertensión arterial		
No	31	14,7
Sí	180	85,3
Dislipidemia		
No	77	36,5
Sí	134	63,5

Tabla 1 (continuación)

Variable	n	%
Enfermedad respiratoria		
No	144	68,2
Sí	67	31,8
Antecedente oncológico		
No	179	85,2
Sí	31	14,8
Enfermedad neurológica		
No	169	80,1
Sí	42	19,9
Enfermedad digestiva		
No	135	64,0
Sí	76	36,0
Consumo de alcohol		
No	169	80,1
Ocasional	17	8,1
Diario	25	11,8
Consumo de tabaco		
No	135	64,0
Exfumador	57	27,0
Fumador	19	9,0
IMC		
≤ 24,9	59	28,0
25-29,9	68	32,2
≥ 30	84	39,8
Enfermedad tiroidea		
No	174	82,5
Hipotiroidismo	34	16,1
Hipertiroidismo	3	1,4

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; FG: filtrado glomerular; IMC: índice masa corporal; INR: international normalized ratio; n: número de pacientes; %: porcentaje; AVK: antivitamina K.

del 23,3% (10,7-35,9), frente a la estabilidad del INR. Respecto a los pacientes que toman ACOD, la sensibilidad fue baja (71,6% [61,8-81,4]), mientras que la especificidad y el VPN fueron del 0% en ambos casos (tabla 6) frente al registro de dispensación del fármaco en farmacia.

Discusión

La versión española de la escala MMAS-8¹⁶⁻¹⁸ de adherencia terapéutica, a través del análisis de sus propiedades psicométricas, no mostró una buena adecuación para su uso en pacientes tratados con anticoagulantes orales. Presentó moderada consistencia interna, escasa estabilidad temporal y valores de ítems casi constantes que no permiten confirmar la estructura unidimensional propuesta por el autor, por lo que no debería utilizarse en la práctica clínica habitual ni tampoco en estudios para medir la adherencia a la medicación de estos pacientes.

Los indicadores de validez de criterio de la adherencia medida por el cuestionario MMAS-8¹⁶⁻¹⁸ frente a la estabilidad del INR como *gold standard* en población con

Tabla 2 Puntuaciones totales antes-después

	Media	DE	CCI	IC del 95%
Antes	7,59	0,78		
Después	7,63	0,74	0,458	0,344; 0,558

CCI: coeficiente de correlación intraclassa; DE: desviación estándar; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 3 Escala MMAS-8 (antes y después)

	Antes		Después	
	n	%	n	%
P1				
0	32	15,2	31	14,7
1	179	84,8	180	85,3
P2				
0	14	6,6	15	7,1
1	197	93,4	196	92,9
P3				
0	4	1,9	4	1,9
1	207	98,1	207	98,1
P4				
0	7	3,3	6	2,8
1	204	96,7	205	97,2
P5				
0	208	98,6	210	99,5
1	3	1,4	1	0,5
P6				
1	211	100,0	211	100,0
P7				
0	11	5,2	11	5,2
1	200	94,8	200	94,8
P8				
2	8	3,8	3	1,4
3	39	18,5	31	14,7
4	164	77,7	177	83,9

MMAS-8: 8-item Morisky Medication Adherence Scale; n: número de pacientes; P1 a P8: ítem 1 al ítem 8 de la Escala MMAS-8; %: porcentaje.

fármacos AVK, y frente a la dispensación en población con fármacos ACOD, mostraron una baja sensibilidad, especificidad, VPP y VPN. En comparación con estudios previos que evaluaron la validez de criterio del MMAS-8 en pacientes en tratamiento con AVK, los resultados del presente estudio muestran diferencias significativas en las propiedades psicométricas de la escala. Mientras que Marques et al.⁴² reportaron una sensibilidad del 55% y una especificidad del 45% y Wang et al.⁴³ encontraron una sensibilidad del 73% y una especificidad del 35,6%, nuestros resultados muestran una sensibilidad moderada pero una especificidad notablemente más baja. Estos resultados no son directamente comparables debido al uso de diferentes puntos de corte de TTR para considerar el INR estable (el 50 y el 80%, respectivamente). Por otro lado, para los pacientes tomando ACOD del presente estudio, la especificidad fue del 0%, indicando una capacidad muy limitada del MMAS-8¹⁶⁻¹⁸ para discriminar entre pacientes adherentes y no adheren-

tes en esta población específica. Aunque este resultado está considerablemente limitado debido a la aceptación del acto de recoger la medicación como el *gold standard* de adherencia, lo cual introduce un sesgo significativo, ya que no necesariamente implica que el paciente consuma la medicación.

El cuestionario MMAS-8¹⁶⁻¹⁸ ha sido evaluado en otras poblaciones y enfermedades diferentes de las originarias. En Irán, en pacientes con hipertensión arterial (HTA), mostró buenas unas propiedades psicométricas adecuadas (a. de Cronbach = 0,7; concordancia test-retest [r = 0,940; p < 0,001]; S: 92,8%; E: 22,3%; VPP: 52,9%; VPN: 76,7%)¹⁹. La versión brasileño-portuguesa del cuestionario también fue evaluado para pacientes hipertensos presentando una consistencia interna moderada (a. de Cronbach: 0,68; fiabilidad test-retest satisfactoria [r de Spearman: 0,928; p < 0,001]; S: 86,1%; E: 31,2%; VPP: 57,4%; VPN: 68,3%)

²⁰. Sin embargo, en Francia, este cuestionario evaluado en

Tabla 4 Estabilidad temporal (resultados test-retest). Concordancia antes-después en las respuestas a los ítems de MMAS-8

Antes			Después					Kappa	IC del 95%
			0	1	2	3	4		
P1	0	n	16	16				0,422	0,253; 0,591
		%	50,0	50,0					
	1	n	15	164				0,222	--0,001; 0,445
		%	8,4	91,6					
P2	0	n	4	10				0,222	--0,001; 0,445
		%	28,6	71,4					
	1	n	11	186				-0,019	--0,018; --0,006
		%	5,6	94,4					
P3	0	n	0	4				-0,019	--0,018; --0,006
		%	0,0	100					
	1	n	4	203				0,127	--0,143; 0,397
		%	1,9	98,1					
P4	0	n	1	6				0,127	--0,143; 0,397
		%	14,3	85,7					
	1	n	5	199				-0,007	--0,016; 0,002
		%	2,5	97,5					
P5	0	n	207	1				-0,007	--0,016; 0,002
		%	99,5	0,5					
	1	n	3	0				0,233	--0,02; 0,485
		%	100	0,0					
P6	0	n	0	0				0,233	--0,02; 0,485
		%	0,0	0,0					
	1	n	0	211				0,432	0,284; 0,562
		%	0,0	100					
P7	0	n	3	8				0,432	0,284; 0,562
		%	27,3	72,7					
	1	n	8	192				0,432	0,284; 0,562
		%	4,0	96,0					
P8	0	n	0	0	0	0	0	0,432	0,284; 0,562
		%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		
	1	n	0	0	0	0	0	0,432	0,284; 0,562
		%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		
	2	n	0	0	0	3	5	0,432	0,284; 0,562
		%	0,0	0,0	0,0	37,5	62,5		
	3	n	0	0	1	19	19	0,432	0,284; 0,562
		%	0,0	0,0	2,6	48,7	48,7		
	4	n	0	0	2	9	153	0,432	0,284; 0,562
		%	0,0	0,0	1,2	5,5	93,3		

MMAS-8: 8-item Morisky Medication Adherence Scale; n: número de pacientes; P1-P8: ítem 1 al ítem 8 de la MMAS-8; %: porcentaje.

Tabla 5 Indicadores de validez de criterio de la adherencia medida por el cuestionario MMAS-8 frente a *gold standard* INR en población con fármacos AVK

	Alta adherencia MMAS-8	Baja o media adherencia MMAS-8
INR estable	53	33
INR inestable	31	10

Sensibilidad 61,6% (51,3-71,9). Especificidad 24,4% (11,3-37,5). Valor predictivo positivo 63,1 (52,8-73,4). Valor predictivo negativo 23,3 (10,7-35,9). Cociente de probabilidad positivo 0,815 (0,640-1,037). Cociente de probabilidad negativo 1,574 (0,862-2,873). INR: international normalized ratio; MMAS-8: 8 ítem Morisky Medication Adherence Scale.

pacientes hipertensos mostró una consistencia interna baja (a. Cronbach: 0,54)⁵⁸.

Algunas versiones de este cuestionario también han sido evaluadas para otras enfermedades crónicas, por ejemplo,

en el uso de bifosfonatos en pacientes con osteoporosis¹⁹ (a. de Cronbach: 0,79; CCI fue 0,83 [IC del 95%: 0,76-0,88]), o la versión malaya del MMAS-8 para pacientes con diabetes tipo 2 (a. de Cronbach=0,67; fiabilidad test-retest

Tabla 6 Indicadores de validez de criterio de la adherencia medida por el cuestionario MMAS-8 frente a *gold standard* dispensación en población con fármacos ACOD

	Alta adherencia MMAS-8	Baja o media adherencia MMAS-8
Dispensación completa	58	23
Dispensación incompleta	3	0

Sensibilidad 71,6% (61,8-81,4). Especificidad 0%. Valor predictivo positivo 95,1 (89,7-1,00). Valor predictivo negativo 0. Cociente de probabilidad positivo 0,716 (0,624-0,821). Cociente de probabilidad negativo ---. MMAS-8: 8 ítem Morisky Medication Adherence Scale.

de 0,816 [$p < 0,001$]) También se realizó la evaluación de la versión tailandesa del cuestionario para diabetes tipo 2 (a. de Cronbach = 0,61; concordancia test-retest exce- lente][CCI = 0,83; $p < 0,001$)]²². Asimismo, la versión china de la MMAS-8 de adherencia terapéutica para pacientes con lupus eritematoso sistémico mostró una consistencia interna alta (a. de Cronbach = 0,82) y una fiabilidad test-retest exce- lente (CCI = 0,947; $p < 0,001$), aunque el análisis exploratorio identificó 3 dimensiones²¹. Sin embargo, se demostró que las propiedades psicométricas del MMAS-8 no eran adecua- das para medir la adherencia a la medicación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Espan~a⁴⁵ (a. de Cronbach: 0,40; coeficiente de correlación intraclase: 0,718 [IC del 95%: 0,564, 0,823]) y en el África subsahariana (a. de Cronbach: 0,47; S: 75%; E: 48,4%; VPP: 56%; VPN: 68,2%)⁵⁹. Otro estudio concluyó que la escala original de 4 ítems Morisky- Green-Levine, a partir de la cual se adaptó y desarrolló la MMAS-8, tampoco era una medida adecuada para evaluar la adherencia a la medicación en pacientes con diabetes tipo 2 en Singapur (a. de Cronbach = 0,62)⁴³.

En cuanto a las limitaciones del presente estudio, se debe tener en cuenta que los pacientes fueron reclutados única- mente en 2 centros de salud y que el muestreo consecutivo no probabilístico del estudio podría incluir un sesgo de selección, ya que los pacientes que más acudían a las consultas de Atención Primaria tenían más posibilidades de participar en el estudio. Otra limitación fue la respuesta al ítem 6 de la versión en español del cuestionario MMAS-8¹⁶⁻¹⁸, que pregunta al paciente anticoagulado con ACOD si cuando tiene buen control de su enfermedad deja de tomar el anticoagu- lante. Esta es una dificultad asumida en todos los estudios que han empleado el cuestionario en pacientes tratados con ACOD como los de Castelluci et al.³³ o Bonsu et al.⁶⁰. Por otra parte, la monitorización mediante el recuento de comprimidos podría haber proporcionado una medida más precisa de la adherencia, sobre todo en combinación con el cuestiona- rio autocumplimentado, ya que el recuento de comprimidos como único método, a pesar de haber sido validado en múltiples ocasiones ha demostrado que puede tanto sobrestimar como infraestimar la adherencia⁶¹. Sin embargo, elegimos los métodos de evaluación utilizados en el estudio basándonos en la practicidad y la factibilidad en el entorno clínico. Por otro lado, los resultados de la validez de criterio deben ser interpretados con cautela, ya que el uso del control de INR y los datos de dispensación como *gold stan- dard* está limitado por la posibilidad de que el paciente tenga un INR inestable por razones diferentes de la falta de adherencia⁶ en el primer caso y en el segundo caso por- que la recogida de la medicación en la farmacia no implica la toma o incluso es posible que el paciente recogiera menos

envases debido a hospitalizaciones de menos de 2 semanas de duración o a la realización de prescripciones manuales en domicilio.

Como fortaleza del estudio, destacaremos que ha sido realizado durante la práctica clínica real en el ámbito de atención primaria por una misma investigadora, que estuvo trabajando de forma consecutiva en ambos centros de salud. Por otro lado, el sistema nacional de salud español es público y de amplia cobertura poblacional, facilitando el acceso a los medicamentos que están parcial o totalmente financiados. Asimismo, en el análisis se han incluido las comorbilidades más frecuentes en los pacientes anticoagulados.

Los hallazgos de este estudio destacan la importancia de contar con una herramienta validada para medir la adherencia terapéutica en pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales. Asimismo, subrayan la necesidad de evitar el uso rutinario de herramientas no validadas, ya que estas podrían no ser adecuadas ni efectivas para evaluar la adherencia en este grupo de pacientes. De cara a futuros estudios sería importante tener en cuenta, tanto las características de la población que la necesita como las particularidades de los anticoagulantes, para poder encontrar una herramienta de medida de adherencia útil y adecuada.

Conclusión

La versión española de la escala MMAS-8¹⁶⁻¹⁸ presenta moderada consistencia interna, escasa estabilidad temporal y valores de ítems casi constantes que no permiten confirmar, en pacientes tratados con anticoagulantes orales en España, la estructura unidimensional propuesta por el autor. Puede concluirse que la escala MMAS-8 de adherencia terapéutica, diseñada para una población de pacientes con HTA, no sería adecuada para medir adherencia en personas en tratamiento con anticoagulantes orales en España.

Financiación

Los autores declaran que no han percibido ninguna financiación para la realización del estudio

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario de San Juan de Alicante (código 16/310).

Declaración de contribución de autoría

Todos los autores han contribuido sustancialmente en cada uno de los siguientes aspectos: (1) la concepción y el diseño del estudio, o la adquisición de datos, o el análisis y la interpretación de los datos, (2) el borrador del artículo o la revisión crítica del contenido intelectual, (3) la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Declaración sobre el uso de IA generativa y de las tecnologías asistidas por la IA en el proceso de redacción

Los autores declaran no haber empleado IA generativa o tecnologías asistidas por IA para la redacción del manuscrito.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Disponibilidad de los datos

Los datos del estudio han sido recogidos directamente por la autora principal del estudio, pues se trata de su tesis doctoral, en consultas de atención primaria atendidas por ella misma.

Agradecimientos

Los autores firmaron un acuerdo con el Prof. Donald Morisky para poder utilizar el cuestionario en el ámbito académico de investigación sobre adherencia en la Universidad Miguel Hernández con el siguiente texto original: «*The MMAS-8 Scale, content, name, and trademarks are protected by US copyright and trademark laws. Permission for use of the scale and its coding is required. A license agreement is available from MMAR, LLC., www.moriskyscale.com.*».

Bibliografía

- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of auricular fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837---47.
- Navar AM, Kolkailah AA, Overton R, Shah NP, Rousseau JF, Flaker GC, et al. Trends in oral anticoagulant use among 436 864 patients with atrial fibrillation in community practice, 2011 to 2020. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(22.).
- Salah QM, Bhandari S, Chand A, Khan S, Tirmzi SHA, Sheikh M, et al. The effectiveness and safety of direct oral anticoagulants in obese patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis. *Cureus*. 2023;15:e41619.
- Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. anticoagulation control in patients with nonvalvular atrial fibrillation attended at primary care centers in Spain: The PAULA Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68:769---76.
- Contreras Muruaga MM, Reig G, Vivancos J, González A, Cardona P, Ramírez-Moreno JM, et al. Factores asociados al mal control de la anticoagulación con antivitamina K en pacientes con fibrilación auricular no valvular atendidos en consultas de Medicina Interna y Neurología. Estudio ALADIN. *Rev Clin Esp*. 2018;218:327---35.
- Al-Momany NH, Makahleh ZM, al-Omari NA, al-Sarayreh HA, Momani RO. Analysis of factors that interrupt with INR control in the first anticoagulation clinic monitoring Jordanian patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619870252.
- Margeti'c S, Goreta S' S, Čelap I, Razum M. Direct oral anticoagulants (DOACs): From the laboratory point of view. *Acta Pharm*. 2022;72:459---82.
- Franco Moreno AI, Martín Díaz RM, García Navarro MJ. Anticoagulantes orales directos: puesta al día. *Med Clin (Barc)*. 2018;151:198---206.
- Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R. When and how to use reversal agents for direct oral anticoagulants? *Curr Cardiol Rep*. 2023;25:371---80.
- Dünner EU, Ramón Soto J. Tratamiento anticoagulante oral con énfasis en sus indicaciones en cardiología. *Rev Med Clin Las Condes*. 2018;29:76---86.
- Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13:33---41.
- Bond WS, Hussar DA. Detection methods and strategies for improving medication compliance. *Am J Hosp Pharm*. 1991;48:1978---88.
- Métry JM, Meyer UA. Drug regimen compliance: Issues in clinical trials and patient management. Chichester, Wiley; 1999.
- García JCC, de Souza LB, Fuenmayor-González L, Freire Filho JR. El uso de herramientas de valoración de adherencia terapéutica: un reto necesario. *CLCS*. 2023;16:31848---67.
- Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: Its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119:3028---35.
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:348---54.
- Berlowitz DR, Foy CG, Kazis LE, Bolin LP, Conroy MB, Fitzpatrick P, et al., SPRINT Research Group. Effect of intensive blood-pressure treatment on patient-reported outcomes. *N Engl J Med*. 2017;377:733---44.
- Bress AP, Bellows BK, King JB, Hess R, Beddhu S, Zhang Z, et al., SPRINT Research Group. Cost-Effectiveness of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2017;377:745---55.
- Moharamzad Y, Saadat H, Nakhjavan Shahraki B, Rai A, Saadat Z, Aerab-Sheibani H, et al. Validation of the Persian version of the 8-Item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in Iranian hypertensive patients. *Glob J Health Sci*. 2015;7:173---83.
- De Oliveira-Filho AD, Morisky DE, Neves SJ, Costa FA, de Lyra DP Jr. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale: Validation of a Brazilian-Portuguese version in hypertensive adults. *Res Social Adm Pharm*. 2014;10:554---61.
- Valencia-Monsalvez F, Mendoza-Parra S, Luengo-Machuca L. Evaluación de la escala Morisky de adherencia a la medicación (MMAS-8) en adultos mayores de un centro de atención primaria en Chile. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34:245---9.
- Gutiérrez-Angulo ML, Lopetegi-Uranga P, Sánchez-Martín I, Garaigordobil-Landazabal M. Cumplimiento terapéutico en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus 2. *Rev Calid Asist*. 2012;27:72---7.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67---74.
- Voils CI, Hoyle RH, Thorpe CT, Maciejewski ML, Yancy WS Jr. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:250---4.
- Reynolds K, Viswanathan HN, Muntner P, Harrison TN, Cheetham TC, Hsu JW, et al. Validation of the osteoporosis-specific Morisky Medication Adherence Scale in long-term users of bisphosphonates. *Qual Life Res*. 2014;23:2109---20.

26. Al-Qazaz HK, Hassali MA, Shafie AA, Sulaiman SA, Sundram S, Morisky DE. The eight-item Morisky Medication Adherence Scale MMAS: Translation and validation of the Malaysian version. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;90:216--21.
27. Shi PL, Wu ZZ, Wu L, Gao RC, Wu ZG, Wu GC. Reliability and validity of the Chinese version of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2022;41:2713--20.
28. Sakthong P, Chabunthom R, Charoenvisuthiwongs R. Psychometric properties of the Thai version of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.* 2009;43:950--7.
29. Ortiz MS. Inconsistencies in the sensitivity and specificity values in an Review Paper published in the Journal of Clinical Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022;24:1390--1.
30. Afzal SK, Hasan SS, Babar ZU. A systematic review of patient-reported outcomes associated with the use of direct-acting oral anticoagulants. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85:2652--67.
31. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Portela-Romero M, González-Juanatey JR. Inercia terapéutica en anticoagulación oral en los pacientes con fibrilación auricular no valvular en atención primaria. Estudio ANFAGAL+. *REC CardioClinics.* 2021;56:22--9.
32. Precioso Costa FJ, Larré Muñoz MJ, Navarro Ros FM, Silvero YA, Garrido Sepúlveda L, Llisterri Caro JL. Grado de control y cumplimiento terapéutico de la anticoagulación con acenocumarol en Atención Primaria. *Med Fam SEMERGEN.* 2016;42:363--9.
33. Castellucci LA, Shaw J, van der Salm K, Erkens P, le Gal G, Petrich W, et al. Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale. *Thromb Res.* 2015;136:727--31.
34. Barcellona D, Mameli A, Cornacchini S, Perra F, Diovaldi M, Farci N, et al. Patients' adherence to oral anticoagulants therapy: Comparison between vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants. *Int J Cardiol.* 2021;333:162--6.
35. Song T, Xin X, Cui P, Zong M, Li X. Factors associated with anticoagulation adherence in Chinese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Patient Prefer Adherence.* 2021;15:493--500.
36. Akao M, Yamashita T, Atarashi H, Ikeda T, Koretsune Y, Okumura K, et al. Comprehension of nonvalvular atrial fibrillation and anticoagulant adherence in elderly patients in a subcohort study of the all Nippon atrial fibrillation in the Elderly Registry. *Am J Cardiol.* 2023;204:159--67.
37. Obamiro KO, Chalmers L, Lee K, Bereznicki BJ, Bereznicki LR. Adherence to oral anticoagulants in atrial fibrillation: An Australian Survey. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;23:337--43.
38. Bonsu KO, Young SW, Lee T, Nguyen HV, Chitsike RS. Self-reported adherence to direct oral anticoagulants versus warfarin therapy in a specialized thrombosis service-a cross-sectional study of patients in a Canadian Health Region. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79:117--25.
39. Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, Hong YP, Morisky DE. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLoS One.* 2017;12, e0187139.
40. Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2011;51.
41. Souza AC, de Alexandre NMC, de Guirardello EB. Psychometric properties in instruments evaluation of reliability and validity. *Epidemiol Serv Saude.* 2017;26:649--59.
42. Marques MD, Pedrosa RBD, Oliveira HC, Gallani MCB, Rodrigues RCM. Validity, sensitivity and specificity of a measure of medication adherence instrument among patients taking oral anticoagulants. *Pharmacol Res Perspect.* 2023;11:e01113.
43. Wang Y, Kong MC, Ko Y. Psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients taking warfarin. *Thromb Haemost.* 2012;108:789--95.
44. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med.* 2007;147:573--7.
45. Martínez-Pérez P, Orozco-Beltrán D, Pomares-Gómez F, Hernández-Rizo JL, Borrás-Gallén A, Gil-Guillen VF, et al. Validation and psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in type 2 diabetes patients in Spain. *Aten Primaria.* 2021;53:101942.
46. Hernández-Costa A, Arregui-Montoya F, Leal-Hernández M, Ruiz Merino G. Evaluación del tiempo en rango terapéutico en pacientes con fibrilación auricular tratados con antagonistas de la vitamina K. *Semerger.* 2019;45(Espec Cong 3):9.
47. 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 atricular 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.
48. Gateman D, Trojnar ME, Agarwal G. Time in therapeutic range: Warfarin anticoagulation for atricular fibrillation in a community-based practice. *Can Fam Physician.* 2017;63:e425--31.
49. Durán Parrondo C, Rodríguez Moreno C, Tato Herrero F, Alonso Vence N, Lado Lado FL. Anticoagulación oral. *An Med Interna.* 2003;20:49--56.
50. Heras M, Fernández Ortiz A, Gómez Guindal JA, Iriarte JA, Lidón RM. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. *REC.* 1999;52:801--20.
51. Costello AB, Osborne JW. Best practices in exploratory factor analysis: Four recommendations for getting the most from your analysis. *PARE.* 2005;10:1--9.
52. Lorenzo-Seva U, Ferrando PJ. FACTOR 9.2: A comprehensive program for fitting exploratory and semiconfirmatory factor analysis and IRT models. *APM.* 2013;37:497--8.
53. Browne MW, Cudeck R. Alternative Ways of Assessing Model Fit. *SMR.* 1992;21:230--58.
54. Ferrando PJ, Lorenzo-Seva U. Assessing the quality and appropriateness of factor solutions and factor score estimates in exploratory item factor analysis. *Educ Psychol Meas.* 2018;78:762--80.
55. Mulaik SA, James LR, van Alstine J, Bennett N, Lind S, Stilwell CD. Evaluation of goodness-of-fit indices for structural equation models. *Psychological Bulletin.* 1989;105:430--45.
56. MacCallum RC, Browne MW, Sugawara HM. Power analysis and determination of sample size for covariance structure modeling. *Psychol Methods.* 1996;1:130--49.
57. Rosseel Y. lavaan: Package for structural equation modeling. *J Stat Soft.* 2012;48:1--36.
58. Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, Lenain E, Postel-Vinay N, Plouin PF, et al. Validation of a French version of the 8-item Morisky medication adherence scale in hypertensive adults. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012;14:429--34.
59. Tandon S, Chew M, Ekl-Gadegbeku CK, Shermock KM, Morisky DE. Validation and psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in type 2 diabetes patients in sub-Saharan Africa. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110:129--36.
60. Bonsu KO, Young SW, Lee T, Nguyen HV, Chitsike RS. Self-reported adherence to direct oral anticoagulants versus warfarin therapy in a specialized thrombosis service-a cross-sectional study of patients in a Canadian Health Region. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79:117--25.
61. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm.* 2018;59:163--72.



13.Agradecimientos

A la meua família, que cada dia em fa la persona més afortunada del planeta, que m'ha acompanyat sempre, deixant que trobara el meu propi camí, i m'ha ajudat a trobar l'equilibri quan més difícil em resultava. A Pau, que camina al meu costat, que és el motor que no ha deixat de donar-me força quan més l'he necessitada i que m'ha fet la vida més fàcil durant aquests anys i molt més bonica. Als meus directors, Domingo, que m'há donat suport tots aquests anys, i que, a pesar de les dificultats, sempre m'ha fet creure que era capaç de fer-ho, i a Virtu, que junt amb Concha, Adriana, Rauf i José Antonio m'han ajudat a donar forma i veu a aquest treball. A tota la família del Centre de Salut de Pego i Les Valls, imprescindibles a la meua vida, perquè a més de ser els millors companys i companyes, treballen durament per a fer de la Medicina i Infermeria Familiar i Comunitària una especialitat cada dia més gran, tant a nivell humà com professional, i amb qui és un orgull treballar. A les meues residents i al meu resident, que em deixen acompanyar-los en aquesta etapa tan important, que em fan créixer cada dia, em plantejen nous reptes continuament, i dels que em senc profundamente orgullosa. A la meua tutora de l'etapa MIR, que en realitat sempre ho será, Maria José, responsable de que entrara en el "món del Doctorat", i que m'ha animat tots aquests anys, sobretot en moments plens de dubtes, perquè a pesar de que ha passat el temps, hi ha petjades que no s'esborren, com la seua i la de tot el personal del Centre de Salut de Xàbia on vaig començar aquesta aventura. Als meus amics i amigues, que independentemente del pas del temps, dels canvis a les nostres vides i de la dispersió geogràfica sempre han demostrat estar al meu costat. Als meus estels, que já no caminen entre nosaltres però els tinc presents cada dia, en especial a Carmen, millor amiga i confident, exemple a seguir, que em va ajudar a convertir-me en la persona que sóc hui, companya de viatges, aventures i il.lusions, amb qui he compartit sempre la vocació per la Medicina i per les persones, i que em va ensenyar que no hem d'oblidar la importància d'equilibrar la feina i la vida personal, compartint el màxim de temps possible amb les persones que estimem.

I finalment, també vull agrair a totes i cada una de les persones que encara que no he pogut nomenar ací, d'una manera o altra també m'han ajudat i han format part d'aquest projecte, perquè els tinc a tots a la memòria.

Gràcies!

