

Cumplimiento terapéutico en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales en Atención Primaria

Cristina David Iglesias^a, Silvia García Martín^b, Rosa M^a Casas Sepúlveda^c, César Pedro Martín Ballesteros^d y Alejandro Villarín Castro^e

^a Zona Básica de Salud de Sonseca. Toledo (España).

^b Consultorio de Mocejón. Toledo (España).

^c Consultorio del Señorío de Illescas. Toledo (España).

^d Consultorio de los Olivos. Toledo (España).

^e Unidad Docente de Toledo (España).

Correspondencia: Cristina David Iglesias. Avenida Irlanda, 15, Portal 9, 2^oA. 45005 Toledo (España).

Correo electrónico: cristinad_19@hotmail.es

Recibido el 16 de diciembre de 2020.

Aceptado para su publicación el 16 de enero de 2021.

Este artículo de Revista Clínica de Medicina de Familia se encuentra disponible bajo la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional (by-nc-nd).



RESUMEN

Objetivo: evaluar y comparar el cumplimiento terapéutico entre los diferentes anticoagulantes orales.

Diseño: estudio descriptivo transversal.

Emplazamiento: Atención Primaria. Zona Básica de Salud de Bargas.

Participantes: se incluyó a pacientes que llevasen más de 6 meses en tratamiento con anticoagulantes orales, pertenecientes a seis cupos de Medicina Familiar. Se excluyó a pacientes desplazados, incapaces de tomar la medicación de forma autónoma, ingresados o fallecidos durante el estudio.

Mediciones principales: las variables estudiadas fueron: edad, sexo, nivel educativo, unidad familiar, tiempo de tratamiento, tipo de anticoagulante, efectos secundarios, polimedicación, tipo de receta, educación para la salud y cumplimiento terapéutico. Se realizó estadística descriptiva y analítica.

Resultados: se evaluaron 110 pacientes con una edad media de 73,02 (desviación estándar [DE]: 12,06) años. Un 29,1% en tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). La mediana de tiempo de tratamiento fue de 47 meses (rango intercuartílico: 16-77,25), el 84,5% eran polimedicados (7,36 ± 3,96 fármacos de media). Fueron cumplidores en total el 81,81% (intervalo de confianza [IC] 95% 73,32-88,52%). El 93,75% fue cumplidor con ACOD (IC 95% 79,19-99,23%) frente al 76,92% con acenocumarol (IC 95% 66,00-85,71%) ($p = 0,055$). El cumplimiento en polimedicados fue del 86%, frente al 58,8% en no polimedicados ($p = 0,02$).

Conclusión: Nuestro estudio ha mostrado una aparente mayor adherencia terapéutica en los pacientes tratados con ACODs con respecto a los tratados con acenocumarol. La adherencia al tratamiento es mayor en los pacientes polimedicados.

Palabras clave: Cumplimiento y Adherencia al Tratamiento, Atención Primaria de Salud, Anticoagulantes.

ABSTRACT

Aim: To evaluate and compare treatment compliance among different oral anticoagulants.

Design: Transversal descriptive study.

Location: Primary Care. Bargas Basic Healthcare Area.

Participants: Patients in treatment with oral anticoagulants more than 6 months who belonged to six Family Medicine quotas were included. Displaced patients, those unable to take medication autonomously, admitted to hospital or who died during the study were excluded.

Primary endpoints: The variables studied were: age, sex, educational level, family unit, treatment time, type of anticoagulant, side effects, poly medication, type of prescription, education for health and treatment compliance. Descriptive statistics and analysis were performed.

Results: 110 patients with a mean age of 73.02 (SD: 12.06) years old were studied. A total of 29.1% were in treatment with oral anticoagulants (OACs). Median treatment time was 47 months (interquartile range: 16-77.25). A total of 84.5% were polymedicated (7.36±3.96 drugs on average). In total 81.81% (95%CI 73.32-88.52%) were compliant. A total of 93.75% complied with OACs (95%CI 79.19-99.23%) compared to 76.92% with acenocumarol (95%CI 66.00-85.71%) ($p=0.055$). Compliance in polymedicated patients was 86% compared to 58.8% in non-polymedicated patients ($p=0.02$).

Conclusion: Our study revealed an apparent greater treatment adherence in patients treated with OACs in regard to those treated with acenocumarol. Treatment adherence is greater in polymedicated patients.

KEY WORDS: Anticoagulants. Primary Health Care. Treatment Adherence and Compliance.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente, con una prevalencia que está aumentando con los años. Se asocia a un mayor riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares (ACV) y otros efectos tromboembólicos, así como a una mayor morbimortalidad¹. Para reducir estos riesgos, las guías recomiendan el tratamiento de larga duración, en la mayoría de los pacientes, con anticoagulantes orales (ACO), siendo los antagonistas de la vitamina K (AVK) (warfarina y acenocumarol) los comúnmente empleados². No obstante, presentan dificultades en la práctica clínica, ya que tienen una estrecha ventana terapéutica, múltiples interacciones dietéticas y farmacológicas (que llevan a cambios en el estilo de vida) y precisan una monitorización rutinaria mediante el ratio de normalización internacional (INR). Este valor, generalmente, debe estar entre 2 y 3 para que el tratamiento sea efectivo, lo que conlleva un ajuste de dosis habitual. Por ello, en 2010 surgen los ACOD, en el caso autorizado de FA no valvular. Se clasifican en dos grupos: inhibidores de la trombina (dabigatrán) y del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán). Estos no requieren monitorización, presentan menos interacciones farmacológicas y han mostrado en numerosos estudios que tienen la misma eficacia que los AVK. Sin embargo, es necesario conocer la función renal antes de empezar a administrarlos, tienen un elevado coste, un difícil seguimiento de la adherencia (ya que no se precisa monitorización) y una vida media corta, por lo que deben administrarse cada 12 horas (excepto edoxabán y rivaroxabán), lo que hace más difícil el cumplimiento terapéutico³⁻⁶.

No obstante, no se inicia anticoagulación en todos los pacientes, sino que se utilizan dos escalas: CHA2DS₂-VASc y HAS-BLED. La primera estima el riesgo de ACV, de tal forma que una puntuación ≥ 2 requiere anticoagulación oral en pacientes con FA. La segunda mide el riesgo de hemorragia mayor en pacientes con FA en tratamiento con ACO, indicando una puntuación ≥ 3 un alto riesgo de sangrado. Ambas escalas tienen en cuenta la edad, el sexo y los factores de riesgo cardiovascular, entre ellos la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM)^{6,7}. Sin embargo, debido a que se trata de un tratamiento crónico, la adherencia del paciente y la persistencia del tratamiento sigue siendo un problema importante^{4,8-12}.

La adherencia al tratamiento se define como la adecuada ingesta de medicamentos según la dosis, la frecuencia y el horario prescritos⁶, expresada como $> 80\%$ de los días cubiertos por medicamentos dispensados. La adherencia a la medicación es esencial para la eficacia del tratamiento, siendo particularmente importante para la terapia anticoagulante¹².

Otro concepto clave es la persistencia del tratamiento, definida como el tiempo transcurrido desde el inicio hasta la interrupción del tratamiento⁶. La pobre adherencia y la persistencia a los anticoagulantes en pacientes con FA, válvulas cardíacas artificiales o tromboembolismo venoso (TEV) están asociadas con una inadecuada anticoagulación y un alto riesgo de recurrencia de eventos tromboembólicos^{6,13}.

Investigaciones realizadas con anterioridad en nuestro medio no han demostrado que exista diferencia en la adherencia entre los AVK y los ACOD^{4,14-17}. Sin embargo, otros estudios sí que han encontrado diferencias significativas entre los distintos ACO, siendo mayor la adherencia con los ACOD que con los AVK, tal como vemos en un estudio publicado recientemente en los Países Bajos¹⁸.

Por este motivo, el objetivo de nuestro estudio es evaluar y comparar el cumplimiento terapéutico entre los diferentes anticoagulantes orales en una zona básica de salud.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo transversal realizado en pacientes en tratamiento con ACO, tanto con AVK (acenocumarol y warfarina) como con ACOD (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán), pertenecientes a seis cupos de Medicina Familiar en una zona básica de salud de la provincia de Toledo, entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2018. En dicho estudio se incluyó a pacientes que llevaban más de 6 meses de tratamiento con ACO y a aquellos pertenecientes a los cupos de Medicina Familiar en estudio, que tenían al menos 18 años y que dieron su consentimiento para participar. Se excluyó a los pacientes desplazados temporalmente a la zona de salud en estudio, a aquellos incapaces de tomarse la medicación de forma autónoma, a los que estaban en tratamiento con anticoagulantes parenterales, a los que habían precisado ingreso hospitalario durante el estudio y a los que habían fallecido.

Se estudió toda la muestra, por lo que no fue necesario hacer una predeterminación del tamaño muestral. Las variables estudiadas fueron:

- Edad.
- Sexo.
- Nivel educativo: dividido en estudios primarios, secundarios y superiores.
- Unidad familiar: ¿con quién vive? (con hijos, con pareja, con algún otro familiar, con pareja e hijos o solo).
- Tiempo de tratamiento: medido en meses.
- Tipo de anticoagulantes: AVK frente a ACOD.
- Tipo de ACOD: dabigatrán, rivaroxabán, edoxabán y apixabán.
- Efectos secundarios: si hubo o no hemorragia.
- Polimedicación: definida como la toma de al menos cuatro medicamentos simultáneamente utilizados de forma crónica¹⁹.
- Tipo de receta: electrónica (permite hacer recetas por un período largo de tiempo, ver si recoge la medicación en el momento adecuado o si no ha recogido alguna) o no electrónica (solo permite hacer una receta de cada medicación, y no nos permite saber si el paciente ha recogido la medicación o no).
- Educación para la salud: registro en la historia clínica de haber proporcionado información a los pacientes sobre cómo y cuándo tomar la medica-

ción, interacciones con otros fármacos o alimentos, dudas del paciente, etc. (sí/no).

- Cumplimiento terapéutico: evaluado con el cuestionario de Morisky-Green. Este test es cualitativo y dicotómico (se contesta con sí o no) y está validado en nuestro idioma y país. Consta de cuatro preguntas: 1) ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?; 2) ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?; 3) Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?; 4) Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla? Se consideró que el paciente era cumplidor si respondió de forma correcta a las cuatro preguntas, es decir, no/sí/no/no, respectivamente^{20,21}.

Los datos se recogieron a través del listado de los pacientes en tratamiento con ACO aportado por el Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Toledo. A continuación, se citó a los pacientes para explicarles el objetivo del estudio, solicitar su consentimiento para participar en el mismo y realizar el cuestionario de Morisky-Green a aquellos que habían firmado el consentimiento. Además, se revisó la historia clínica de los pacientes que habían aceptado participar en el estudio.

Se solicitó consentimiento informado según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Di-

gitales, a todos los sujetos de estudio. Se aseguró la confidencialidad de los datos obtenidos según la normativa vigente. Se obtuvo la aprobación de la Comisión de Investigación y de la Gerencia de Atención Primaria de Toledo para la realización del estudio.

Las características de la población estudiada y los resultados registrados en el seguimiento se evaluaron mediante estadística descriptiva, utilizando medidas de centralización (media, mediana) y dispersión (DE, rango intercuartílico). Se comprobó la normalidad de la distribución de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó la prueba de chi cuadrado para la comparación de variables cualitativas, correlaciones para las variables cuantitativas y t de Student o ANOVA (o los correspondientes test en caso de distribución no paramétrica) para la comparación de medias. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 25.0 para Windows.

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 129 pacientes, de los cuales 19 (14,7%) rechazaron participar en el estudio, resultando la muestra final de 110 pacientes, con una edad media de $73,02 \pm 12,06$ años. El 59,1% fueron hombres. No se encontraron diferencias significativas en la edad según el sexo. El 70,9% estaba en tratamiento con acenocumarol y el resto con ACOD. Las características de la muestra se describen en la tabla 1.

Variables		n (110)	Porcentaje
Sexo	Hombre	65	59,10%
	Mujer	45	40,90%
Nivel educativo	Estudios primarios	78	70,90%
	Estudios secundarios	17	15,50%
	Estudios superiores	15	13,60%
Unidad familiar	Vive solo	16	14,50%
	Vive con hijos	11	10%
	Vive con pareja	60	54,50%
	Vive con otro familiar	3	2,70%
	Vive con hijos y pareja	20	18,30%
Polimedicación	Sí	93	84,50%
	No	17	15,50%
Educación para la salud	Sí	40	36,40%
	No	70	63,60%
Tipo de anticoagulante	ACOD	32	29,10%
	AVK	78	70,90%
Tipo de ACODS (n=32)	Dabigatrán	9	28,10%
	Edoxabán	3	9,40%
	Apixabán	11	34,40%
	Rivaroxabán	9	28,10%
Efectos secundarios	Hemorragia	11	10%
	No hemorragia	99	90%
Cumplimiento terapéutico	Sí	90	81,80%
	No	20	18,20%

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa. AVK: antagonistas de la vitamina K.

Tabla 1. Características de los participantes

Variables		Cumplimiento terapéutico		Valor p
		Sí	No	
Sexo	Mujer	84,40%	15,60%	0,62
	Hombre	80%	20%	
Nivel educativo	Estudios primarios	79,50%	20,50%	0,63
	Estudios secundarios	88,20%	11,80%	
	Estudios superiores	86,70%	13,30%	
Unidad familiar	Vive solo	81,30%	18,40%	0,94
	Vive con hijos	90,90%	9,10%	
	Vive con pareja	81,70%	18,30%	
	Vive con otro familiar	66,70%	33,30%	
	Vive con hijos y pareja	80%	20%	
Educación para la salud	Sí	75%	25%	0,2
	No	85,70%	14,30%	
Efectos secundarios	Hemorragia	100%	0%	0,21
	No hemorragia	79,80%	20,20%	
Tipos de anticoagulante	AVK	76,90%	23,10%	0,05
	ACOD	93,80%	6,20%	
Polimedicación	Sí	86%	14%	0,01
	No	58,80%	41,20%	

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa. AVK: antagonistas de la vitamina K.

Tabla 2. Comparación de cumplimiento terapéutico con las distintas variables

La mediana de tiempo de consumo de tratamiento fue de 47 meses (rango intercuartílico 16-77,25). La media de fármacos consumidos por paciente fue de $7,36 \pm 3,96$.

De los pacientes que participaron en el estudio, fueron cumplidores el 81,8% (intervalo de confianza [IC] 95%: 73,32-88,52%). Los pacientes consumidores de ACOD cumplieron adecuadamente en un 93,8% (IC 95%: 79,19-99,23%), mientras que los que tomaban acenocumarol cumplieron en un 76,9% (IC 95%: 66,00-85,71%) ($p = 0,055$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los cumplidores y la de los no cumplidores ($73,22 \pm 11,9$ vs $72,10 \pm 13,04$; $p = 0,7$), en el tiempo medio de tratamiento medido en meses de los cumplidores frente al de los no cumplidores ($57,13 \pm 58,36$ vs $56,85 \pm 49,27$; $p = 0,94$), ni en el número de fármacos consumidos por los cumplidores frente a los no cumplidores ($7,57 \pm 4,00$ vs $6,45 \pm 3,74$; $p = 0,26$). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre cumplidores y no cumplidores por sexo, nivel educativo, educación para la salud y unidad familiar (tabla 2).

De los que recibieron educación para la salud (36,4%), fueron cumplidores el 75% (siendo cumplidores el 85,7% de los que no la recibieron; $p > 0,05$).

El 84,5% del total eran polimedicados. De ellos, el 86% de los pacientes polimedicados eran cumplidores, frente al 58,8% de los pacientes no polimedicados ($p = 0,001$). La media de fármacos consumidos

fue de $7,57 \pm 4,00$ en los pacientes cumplidores, y de $6,45 \pm 3,74$ en los pacientes no cumplidores ($p = 0,26$).

DISCUSIÓN

Los principales resultados de nuestro estudio indican que la mayoría de los pacientes son cumplidores. Aunque no se han observado diferencias significativas entre los diferentes anticoagulantes, al igual que en otros estudios^{4,14-17}, nuestros resultados muestran una clara tendencia a la significación y están al borde de la significación, lo que podría ir a favor de la existencia real de dichas diferencias, como por otra parte sí mostraron estudios previos como el de Benaghmouch et al¹⁸, siendo mayor la adherencia en los ACOD que en los AVK. Esta mayor adherencia puede deberse a que necesitan menos controles, no tiene interacciones con los alimentos y son más fáciles de tomar, ya que la dosis diaria es constante. Una mayor adherencia, en general, también puede verse influida positivamente por una buena relación médico-paciente, ya que el paciente tendrá mayor confianza para exponer sus preocupaciones y el médico tendrá una mayor facilidad para ayudarlo a que siga sus recomendaciones, tal y como plantearon en su estudio De las Cuevas et al²².

Sin embargo, sí hemos observado diferencias estadísticamente significativas en relación con la polimedicación y el cumplimiento terapéutico, existiendo una mejor adherencia entre los polimedicados que entre los no polimedicados, de forma coincidente

con el estudio de Polymeris et al¹⁵. Este hecho podría deberse a una mayor implicación del paciente al tomar la medicación por una mayor conciencia de enfermedad, así como a que la toma de la medicación en pacientes que necesitan muchos fármacos es algo rutinario en su vida diaria, como también observaron Mostaza et al²³. Por otra parte, las características de nuestro estudio y de la muestra pueden haber tenido una cierta influencia en la obtención de estos resultados, que sería conveniente confirmar en futuros trabajos.

Llama la atención, con respecto a la educación sanitaria sobre el tratamiento, la escasez de la misma y el mayor cumplimiento de los pacientes que no la recibieron. Ambos aspectos pueden deberse a que verdaderamente no se realiza o a que no se registra de la forma correcta en la historia clínica del paciente. Esto podría explicarse, al menos en parte, por la gran presión asistencial, lo que dificulta realizar una buena atención y al mismo tiempo dejarlo todo registrado en la historia clínica^{4,24}, a pesar de la importancia de la misma, ya que es la principal herramienta de trabajo en Atención Primaria. Por otro lado, nos hemos encontrado con que los pacientes que toman más fármacos reciben más educación sanitaria, lo cual puede deberse a que normalmente se trata de pacientes con patologías crónicas que precisan seguimiento y revisiones más frecuentes²⁵. Esto hace que nos planteemos la necesidad de incentivar la educación para la salud por parte del personal sanitario en relación con las características del fármaco (efectos secundarios, interacciones alimentarias y farmacológicas...), así como de la patología por la cual está indicado el tratamiento y el riesgo que supone la falta de cumplimiento (riesgo de ACV, trombosis...). Asimismo, no hay que olvidarse de la importancia del registro en la historia clínica, puesto que es nuestra principal herramienta de trabajo.

Por último, hemos encontrado que los efectos secundarios son leves en la gran mayoría de los casos, siendo estos en su mayor proporción hematuria o epistaxis. Estos hallazgos van en la línea de que son fármacos bastante seguros, por lo que su manejo puede ser realizado desde Atención Primaria. También podemos decir que el hecho de padecerlos puede influir en una peor adherencia al tratamiento, ya que es un motivo para dejar de tomar la medicación, como también puede verse en otros estudios anteriores^{26,27}.

En este estudio se han evaluado las diferencias en relación con el cumplimiento entre los ACOD y AVK (concretamente el acenocumarol), empleando el test de Morisky-Green. Hemos empleado este test porque es uno de los más utilizados en la práctica clínica real para evaluar la adherencia, además de ser sencillo y barato. Sin embargo, presenta el problema de que es de carácter subjetivo, tiende a sobreestimar el cumplimiento y tiene una sensibilidad y especificidad no muy altas. Aparte de estas limitaciones, también nos encontramos con las propias de cualquier estudio descriptivo, como que no pudimos establecer relaciones de causa-efecto. Además, este estudio ha sido realizado con una muestra de pacientes de una única zona básica de salud, y creemos que podría ser

interesante ampliar el estudio al resto del área sanitaria. Hay que añadir los posibles sesgos de información, por falta de registro en la historia clínica, y el de participación.

El principal activo que aporta nuestro trabajo es que no existen estudios similares en nuestra área sanitaria, y conocer el grado de adherencia de los pacientes a los tratamientos crónicos (en este caso, ACO) ayudaría a mejorar la formación del personal sanitario y la educación para la salud en los pacientes.

En conclusión, nuestro trabajo ha mostrado una aparente mayor adherencia terapéutica de los pacientes tratados con ACOD que de los tratados con acenocumarol. La adherencia al tratamiento es mayor en los pacientes polimedicados. El registro de la educación sanitaria en la historia clínica es bajo, sin que hayamos podido determinar si la causa es que no se realiza o que no se registra adecuadamente. Es preciso establecer estrategias de acción para mejorar la educación sanitaria en los pacientes tratados con anticoagulantes.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-Doblas JJ, López-Garrido MA, Esteve-Ruiz I, Barón-Esquivias G. Epidemiología de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2016;16(Supl A):2-7.
2. Precioso FJ, Larré MJ, Navarro FM, Silvero YA, Garrido L, Llisterri JL. Grado de control y cumplimiento terapéutico. *Semergen*. 2016;42(6):363-9.
3. Hanemaaijjer S, Sodihardjo F, Annemieke H, Wensing M, Peter AGM, Marcel L, Teichert M. Trends in antithrombotic drug use and adherence to non-vitamin K oral anticoagulants in the Netherlands. *Int J Clin Pharm*. 2015;37:1128-35.
4. Rivera-Caravaca JM, Estevez-Pastor MA, Roldan V, Marín F, Lip GY. H. Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants: impact of non-adherence and discontinuation. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(9):1051-62.
5. 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.
6. Paquette M, França LR, Teutsch C, Diener HC, Lu S, Dubner SJ, et al. Persistence with Dabigatran Therapy at 2 Years in Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(13):1573-83.
7. Alberts M, Peacock W, Fields L, Bunz TJ, Nguyen E, Milentijevic D, et al. Association between once- and twice-daily direct oral anticoagulant adherence in nonvalvular atrial fibrillation patients and rates of ischemic stroke. *Int J Cardiol*. 2016;215:11-3.
8. Nelson W, Song X, Thomson E, Smith D, Coleman C, Damaraju C, et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban and dabigatran etexilate among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(10):1831-40.
9. Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europeace*. 2015;17:514-23.
10. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18:1150-7.
11. Oramasionwu U, Duffey K, Shilliday B, Brown L, Denslow S, Landrum E, et al. The Association of Health Literacy with Time in Therapeutic Range for Patients on Warfarin Therapy. *J Health Commun*. 2014;19:19-28.
12. Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GYH, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2015;13:495-504.
13. Chatterjee S, Sardar P, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D. Treatment Discontinuations With New Oral Agents for Long-term Anticoagulation: Insights from a Meta-analysis of 18 Randomized Trials Including 101,801 Patients. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(7):896-907.
14. Salma IP, Chad C, Robyn S, Kathryn B, Ryan ML, Donald EM, et al. Assessment of Patient Adherence to Direct Oral Anticoagulant vs Warfarin Therapy. *J Am Osteopath Assoc*. 2017;117(1):7-15.
15. Polymeris A, Traenka C, Hert L, Seiffge D, Peters N, De Marchis GM, et al. Frequency and Determinants of Adherence to Oral Anticoagulants in Stroke Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice. *Eur Neurol* 2016;76:187-93
16. Königsbrügge O, Simon A, Domanovits H, Pabinger I, Ay C. Thromboembolic events, bleeding, and drug discontinuation in patients with atrial fibrillation on anticoagulation: a prospective hospital-based registry. *BMC Cardiovasc Dis*. 2016;16:254
17. Xiaoxi Y, Neena SA, Caleb A, William C, Victor MM, Lindsey RS, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2). pii:e003074.
18. Benaghmouch N, De Veer AJWM, Zibelonghi C, Van Dijk L, ten Berg JM. First report of a comparative patient-oriented perspective on the use of non-vitamin-K oral anticoagulants or vitamin-K antagonists in atrial fibrillation: patients' experiences, side-effects and practical problems leading to non-adherence. *Neth Heart*. 2019;27:596-604.
19. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*. 2017;17:230.
20. Ferrán M, Marcet J, Casabella B, Fernández ML, De la Torre M. Educación sanitaria a pacientes hipertensos: propuesta de un test de conocimiento y cumplimiento. *Aten Primaria*. 1988;5(1):25-30.
21. Val Jiménez A, Amorós Ballester G, Martínez Visa P, Fernández Ferré ML, León Sanromá M. Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test de Morisky y Green. *Aten Primaria* 1992;10(5):767-70.
22. De las Cuevas C, Betancort M, De León J. The necessity-concern framework in the assessment of treatment adherence of psychiatric patients and the role of polypharmacy in Spanish sample. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2020;35:e2721.
23. Mostaza JM, Suárez Fernández C, Castilla Guerra L, Suriñach JM, Tamarit JJ, Díaz Díaz JL, et al. Type and doses of oral anticoagulant and adherence to anticoagulant treatment in elderly patients with atrial fibrillation: the ESPARTA study. *J Comp Eff Res*. 2018;7(3): 223-32.
24. Clarkesmith DE, Pattison HM, Khaing PH, Lane DA. Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4: CD008600
25. Wilson A, McDonald P, Hayes L, Cooney J. Health promotion in the general practice consultation: a minute makes a difference. *BMJ*. 1992;304(6821):227-30.
26. Thorne K, Jayathissa D, Briggs J, Taylor S, Reid K, De Silva J, et al. Adherence and outcomes of patients prescribed dabigatran (Pradaxa) in routine clinical practice. *Intern Med J*. 2014;44(3):261-5.
27. Sebastian E, Volker R, Felix M, Michael B, Ulrich L. Drug adherence in patients taking oral anticoagulation therapy. *Clin Res Cardiol*. 2014;103:173-82.