

## Adhesión farmacológica al anticoagulante oral y factores que influyen en la estabilidad del índice de estandarización internacional

Christiane Wahast Ávila<sup>1</sup>

Graziella Badin Aliti<sup>2</sup>

Maria Karolina Ferreira Feijó<sup>1</sup>

Eneida Rejane Rabelo<sup>3</sup>

Se trata de un estudio transversal, desarrollado con el objetivo de relacionar la estabilidad del índice de estandarización internacional (INR), utilizado como parámetro para monitorizar los niveles de coagulación de la sangre, con adhesión, edad, escolaridad, nivel socioeconómico, interacción con otras medicaciones, comorbilidad, ingesta de vitamina K, tiempo de anticoagulación (ACO) y costo con medicamentos. Se incluyeron 156 pacientes, edad promedio  $57 \pm 13$  años, 53,8% perteneciente al sexo masculino; 61 (39,1%) tuvieron alta adhesión, 91 (58,3%) promedio y 4 (2,6%) baja adhesión al tratamiento; 117 (75%) presentaron estabilidad del INR de hasta 50% y 39 (25%) estabilidad  $\geq$  a 75%; los pacientes con menor tiempo de ACO presentaron mayor estabilidad; aquellos que gastaban menos con la medicación permanecían más estables y con mejor adhesión. Se concluyó que más del 90% de los pacientes presentaron adhesión alta y promedio, y que el tiempo de anticoagulación y el costo con la medicación fueron los factores relacionados a la estabilidad de la ACO.

Descriptorios: Anticoagulantes; Relación Normalizada Internacional; Monitoreo Ambulatorio.

<sup>1</sup> Enfermeras, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil. Estudiante de Maestría del Programa de Postgrado en Enfermería, Escola de Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil. E-mail: Christiane - chriswavila@yahoo.com.br, Maria Karolina - mariakarolinafeijo@gmail.com.

<sup>2</sup> Enfermera, Maestra en Ciencias Cardiovasculares, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: grazialiti@gmail.com.

<sup>3</sup> Enfermera, Doctor en Ciencias Biológicas, Profesor Adjunto, Escola de Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil. E-mail: eneidarabelo@gmail.com.

Correspondencia:

Eneida Rejane Rabelo

Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Escola de Enfermagem. Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica.

Rua São Manoel, 963

Bairro Rio Branco

CEP: 90620-910 Porto Alegre, RS, Brasil

E-mail: rabelo@portoweb.com.br

## **Adesão farmacológica ao anticoagulante oral e os fatores que influenciam na estabilidade do índice de normatização internacional**

Este é um estudo transversal, desenvolvido com o objetivo de relacionar a estabilidade do índice de normatização internacional (INR), utilizado como parâmetro para monitorar os níveis de coagulação do sangue, com adesão, idade, escolaridade, nível socioeconômico, interação com outras medicações, comorbidades, ingesta de vitamina K, tempo de anticoagulação (ACO) e custo com medicações. Incluíram-se 156 pacientes, idade média  $57 \pm 13$  anos, 53,8% pertencente ao sexo masculino; 61 (39,1%) tiveram alta adesão, 91 (58,3%) média e 4 (2,6%) baixa adesão ao tratamento; 117 (75%) apresentaram estabilidade do INR de até 50% e 39 (25%)  $\geq$  a 75%; pacientes com menor tempo de ACO apresentaram maior estabilidade; aqueles que gastavam menos com a medicação permaneciam mais estáveis e com melhor adesão. Concluiu-se que mais de 90% dos pacientes apresentaram alta e média adesão referida, e que tempo de anticoagulação e custo com a medicação foram os fatores relacionados à estabilidade da ACO.

Descritores: Anticoagulantes; Coeficiente Internacional Normatizado; Monitorização Ambulatorial.

## **Pharmacological Adherence to Oral Anticoagulant and Factors that Influence the International Normalized Ratio Stability**

Cross-sectional study developed to relate the international normalized ratio (INR), used as a parameter to monitor the levels of blood clotting, stability to adherence, age, level of education, socioeconomic level, interaction with other drugs, comorbidities, vitamin K intake, anticoagulation time and drug cost. 156 patients were included, mean age  $57 \pm 13$  years, (53.8%) male, 61 (39.1%) had high adherence, 91 (58.3%) medium and 4 (2.6%) low adherence to treatment, 117 (75%) had INR stability up to 50% and 39 (25%)  $\geq$  75%, patients with shorter time of anticoagulation presented higher stability, those who spent less on the drug remained more stable and had better adherence. It was concluded that more than 90% of patients had high and medium adherence and that the anticoagulation time and drug cost were the factors related to the anticoagulation stability.

Descriptors: Anticoagulants; International Normalized Ratio; Monitoring, Ambulatory.

## **Introducción**

El uso de la terapia anticoagulante ha aumentado significativamente en las últimas décadas debido a su eficacia y seguridad comprobadas, además de sus numerosas indicaciones<sup>(1)</sup>. Las indicaciones de esa terapia incluyen prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda, infarto agudo del miocardio anterior extenso, prótesis valvulares y prótesis biológica (en los primeros 3 meses), fibrilación atrial, trombo intracardíaco, entre otras<sup>(2)</sup>. Sin embargo, la inestabilidad de la terapia anticoagulante ha sido un problema desde el descubrimiento de las drogas cumarínicas<sup>(3)</sup>.

La estabilidad de la anticoagulación (ACO) está relacionada con la adhesión, así como de varios otros factores, como la edad, el uso concomitante de otras drogas, comorbilidades, polimorfismos genéticos e ingesta de vitamina K<sup>(4)</sup>. La importancia de la dieta es frecuentemente citada en programas educativos para pacientes en tratamiento en ambulatorio de anticoagulación y, varios nutrientes especialmente la vitamina K han sido recordados en las interacciones fármaco-nutrientes con derivados cumarínicos<sup>(3)</sup>. La vitamina K es un cofactor

esencial para la síntesis del ácido carboxilglutámico, un paso crítico en la activación de cuatro factores de coagulación (II, VII, IX y X) y proteínas C y S<sup>(5)</sup>. A pesar de que el impacto de la ingesta de vitamina K dietética, en la anticoagulación oral a largo plazo, fue reconocida hace 30 años<sup>(6)</sup>, estudios recientes sugieren que esa interacción es clínicamente relevante y puede ser factor importante e independiente que interfiere en la estabilidad de la anticoagulación<sup>(7)</sup>.

El costo de la medicación también debe ser considerado como una de las causas que interfieren en la adhesión al tratamiento. Ese factor es, sin duda, un gran obstáculo para la adhesión y, por lo tanto, debe ser contextualizado, principalmente en los países en desarrollo, donde el acceso a los medicamentos es muchas veces restringido<sup>(8)</sup>.

Diversos estudios han sido conducidos con el objetivo de evaluar el conocimiento de los pacientes sobre el tratamiento con anticoagulante oral, sus efectos y sus complicaciones<sup>(9-10)</sup>. En ese contexto, los datos de un artículo de revisión identificaron ocho instrumentos descritos en la literatura. Sin embargo, los autores enfatizan que hay poca evidencia para la selección de un instrumento específico que pueda, realmente, evaluar el conocimiento de los pacientes y sus implicaciones terapéuticas, y que cada país debe validar su propio instrumento adaptándolo a su cultura y, de esa forma, evaluar también ese factor como determinante para la adhesión y la estabilidad de la ACO<sup>(11)</sup>.

Estudios recientes, comparando pacientes acompañados en clínicas especializadas de anticoagulación y bajo la educación sistemática sobre la terapia anticoagulante, mostraron mejor control de la razón estandarizada internacional (INR), dentro del intervalo terapéutico<sup>(12-13)</sup>. En ese contexto, un estudio transversal, que incluyó 52 pacientes, comparó los efectos de la educación sobre el conocimiento, adhesión y calidad de vida en dos clínicas de ACO, y demostró que el control de la ACO está asociado a la adhesión adecuada y no está relacionado a variables demográficas, conocimiento sobre la terapéutica utilizada o a la percepción de la calidad de vida<sup>(14)</sup>.

La investigación de factores como edad, adhesión, nivel de escolaridad, nivel socioeconómico, interacción con otras drogas, comorbilidades, el consumo de vitamina K, el tiempo de anticoagulación, el costo de la droga y la estabilidad INR permanecen poco explorados en la literatura.

Considerando el gran número de pacientes con indicaciones precisas de anticoagulación oral y que, mismo en acompañamiento en ambulatorio, no alcanzan niveles terapéuticos de INR, es esencial identificar los factores

que pueden estar relacionados a la adhesión y, por lo tanto, a la inestabilidad de la anticoagulación.

## Objetivo

Este estudio tuvo como objetivo evaluar los factores que pueden interferir en la adhesión al tratamiento y en la estabilidad del INR.

## Métodos

Se realizó un estudio transversal contemporáneo, desarrollado en un ambulatorio de ACO de un hospital público y universitario en el Sur de Brasil, de agosto de 2007 a enero de 2008. El estudio incluyó, consecutivamente, a través de una muestra de conveniencia, pacientes anticoagulados crónicamente por cualquier indicación clínica, de ambos sexos y  $\geq 18$  años de edad, en uso de warfarina 5mg o marcoumar 3mg. El estudio excluyó pacientes con déficit cognitivo o secuelas neurológicas que pudiesen interferir en el llenado del instrumento. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución bajo Protocolo nº07334. Los pacientes que estuvieron de acuerdo en participar del estudio firmaron el término de consentimiento libre y aclarado.

Fue aplicada la escala de adhesión de Morisky, compuesta por cuatro preguntas del tipo Likert, con puntuación que varía de cero (alta adhesión) a cuatro (baja adhesión). El paciente fue clasificado en el grupo de alto nivel de adhesión cuando las respuestas a todas las preguntas fueron negativas y en el grupo de medio nivel de adhesión cuando una o dos respuestas fueron afirmativas. Sin embargo, con tres o cuatro respuestas afirmativas, el paciente era clasificado en el grupo de bajo nivel de adhesión<sup>(15)</sup>.

Esa escala ha sido utilizada en Brasil en diferentes escenarios. Recientemente, fue utilizada en pacientes hipertensos para evaluar la adhesión a la medicación, al tratamiento no farmacológico<sup>(16)</sup> y, también, en pacientes en anticoagulación oral crónica<sup>(17)</sup>. Además de eso, la misma escala fue utilizada para evaluar la validez de cuatro métodos indirectos para evaluar la adhesión a la medicación en hipertensos<sup>(18)</sup>.

La estabilidad del INR fue calculada usando el número de INRs dentro de la intervalo terapéutico, dividido por el número de INRs recolectados (por ejemplo, un paciente con un INR objetivo de 2,0-3,0 - INR1=2,0, INR2=1,5, INR3=2,4, INR4=1,85; INR5=3,0: 3 valores dentro del objetivo, presentó 60% de estabilidad). La utilización del INR ha sido propuesta como forma de eliminar las diferencias en los resultados de las pruebas

inter laboratorios causados por el uso de tromboplastinas con sensibilidades diferentes. El INR es calculado a través del aumento de la proporción del tiempo de protrombina (TP, tiempo de protrombina del paciente, dividido por un tiempo de protrombina normal de referencia), utilizando el coeficiente conocido como Índice de Sensibilidad Internacional (ISI). El ISI es una medida de sensibilidad de la tromboplastina/aparato para los factores de coagulación. Los valores del ISI son designados por comparación a una tromboplastina primaria, usada como referencia por la Organización Mundial de la Salud y que, por definición, posee un ISI igual a 1,0.

Fue elaborado un instrumento para este estudio con variables clínicas y demográficas. Como no fue posible medir la cantidad exacta de ingestión de vitamina K, esa información fue estimada considerando el número de veces que los pacientes consumían alimentos ricos en vitamina K, en la semana anterior a la recolección de INR, de acuerdo con lo que fue informado en el instrumento.

Un sangramiento mayor fue definido como evento fatal y sintomático, disminución y/o caída de la hemoglobina de por lo menos 3,0g/dL y/o sangramiento necesitando de transfusión de dos o más unidades de concentrado de hemácias. Cualquier otro sangramiento considerado significativo y que no satisficiese los criterios de sangramiento mayor fue considerado sangramiento menor<sup>(20)</sup>.

### Análisis de datos

Los análisis fueron realizadas utilizando el paquete estadístico *Statistical Package for Social Sciences*, versión 14.0. Las variables continuas fueron expresadas como promedio  $\pm$  desviación estándar, para datos con distribución normal, y como mediana e intervalo intercuartil para datos no paramétricos. Las variables categóricas fueron expresadas como porcentajes. La prueba de Mann-Whitney fue utilizada para asociación de datos no paramétricos. Un valor de p bicaudal inferior a 0,05 fue considerado estadísticamente significativo. Considerando un poder de 80% y nivel de significancia de 5%, para detectar una diferencia de estabilidad de 23%, entre los pacientes con buena y mala adhesión relatada, fue necesaria la inclusión de 156 pacientes.

### Resultados

Este estudio incluyó 156 pacientes crónicamente anticoagulados. La edad promedio fue de 57,4 $\pm$ 13 años (variando entre 25 y 82 años), 84 (53,8%) de los pacientes eran del sexo masculino y presentaban mediana

de 2 (1-4) años de escolaridad, y la mayoría era inactiva (121-77,6%). La renta promedio mensual era de 633 $\pm$ 454 dólares y el costo promedio mensual con la anticoagulación fue de 8,3 (5,6-11) dólares. La principal indicación para el uso de anticoagulante oral en la población estudiada fue la fibrilación atrial en 53 (34,2%) pacientes. La mediana del tiempo de anticoagulación fue de 27,5 (10-52) meses, en que el menor período fue de 1 mes y el máximo de 216 meses. La mediana de tiempo del grupo de anticoagulación fue de 12 (3-31) meses. El anticoagulante más común fue la Warfarina 135 (86,5%), con dosis máxima de 93mg por mes. En aquellos pacientes en uso de ácido acetilsalicílico, 65 (41,9%) ingerían 100mg y 5 (3,2%) ingerían 200mg. La Tabla 1 presenta esas características.

Tabla 1 - Características demográficas y clínicas de los pacientes anticoagulados. Porto Alegre, 2008

Edad (años)*	57,4 $\pm$ 13
Género (masculino)†	84 (53,8)
Escolaridad (años)‡	2 (1-4)
Estado civil (casado)†	120 (76,9)
Reside con familiar †	144 (92,9)
Ocupación†	
Tiempo integral	35 (22,4)
Jubilado	121 (77,6)
Renta mensual en dólares*	633 $\pm$ 454
Costo mensual del anticoagulante en dólares‡	8,3 (5,6-11)
Indicación de anticoagulación†	
Fibrilación atrial	53 (34)
Prótesis mecánica mitral	45 (28,8)
Prótesis mecánica aórtica	43 (27,6)
Otras	15 (9,6)
Tiempo de anticoagulación (meses)‡	27,5 (10-52)
Tiempo de grupo (meses)‡	12 (3-31)
Droga anticoagulante†	
Warfarina 5mg	135 (86,5)
Marcoumar 3mg	21 (13,5)
Drogas que interfieren†	
Ácido acetilsalicílico 100mg	65 (41,9)
Otros	102 (63,8)

\*Valores expresados como promedio  $\pm$  desviación estándar; †n (%) variables categóricas; ‡mediana (percentil 25 y 75).

La Tabla 2 muestra la adhesión al tratamiento farmacológico clasificado como alta, promedio y baja adhesión. Se nota que más de 90% de los pacientes están entre promedio y alta adhesión.

Tabla 2 – Pacientes anticoagulados y escala de adhesión de Morisky. Porto Alegre, 2008

Pacientes respondieron "si" en	Adhesión	N	%
0 (ninguna cuestión)	Alta	61	39,1
1 cuestión	Promedio	42	26,9
2 cuestiones		49	31,4
3 cuestiones	Baja	4	2,6
4 cuestiones		0	0

\*Variables categóricas n(%).

En cuanto a la estabilidad del INR, 117 (75%) pacientes permanecieron con estabilidad de hasta 50% y 39 (25%) presentaron estabilidad de 75% o más. Cuando la estabilidad fue relacionada a factores como adhesión, edad, escolaridad, nivel socioeconómico, interacción con otras drogas, comorbilidades e ingesta de vitamina K, ninguna asociación significativa fue observada. Pacientes con menor tiempo de anticoagulación presentaron mayor estabilidad que los anticoagulados hace más tiempo. El costo mensual fue otro factor relacionado a la estabilidad del INR, siendo que los pacientes que gastaban menos con medicación permanecían más estables ( $p < 0,05$ ). La Tabla 3 ilustra esos datos.

Tabla 3 – Factores relacionados a la estabilidad del INR de pacientes anticoagulados. Porto Alegre, 2008

	Estabilidad ≥75%	Estabilidad de hasta 50%	$p^{\dagger}$
Tiempo de anticoagulación (meses)*	18 (7-36)	36 (12-60)	<0,05
Costo mensual en dólares*	6,6 (5-10,5)	8,3 (5,6-11)	<0,05

\*Valores expresados como mediana (percentil: 25; percentil: 75); †prueba utilizada: Mann-Whitney.

Sesenta y ocho (42,5%) de los pacientes evaluados dejaron de ingerir el anticoagulante por lo menos una vez, y 57 (83,8%) de esos presentaron hasta 50% ( $p < 0,05$ ) de estabilidad.

En cuanto a la ocurrencia de complicaciones previas (eventos hemorrágicos o tromboembólicos), 4 (2,6%) pacientes presentaron eventos tromboembólicos durante el tratamiento. Los eventos hemorrágicos fueron los más prevalentes, 41 (26,5%) de los pacientes presentaron sangramiento leve y 17 (11%) sangramiento mayor. Cuando se relacionó la ocurrencia de esos eventos a la adhesión al tratamiento farmacológico, al uso de medicaciones que interactúan con drogas cumarínicas, o al tiempo de ACO, no fue encontrada relación significativa.

En cuanto a los factores que influyen en la adhesión al tratamiento farmacológico, fue encontrada asociación significativa entre el costo de las medicaciones y la adhesión al tratamiento farmacológico. Entre los pacientes que presentaron adhesión satisfactoria, 61 (38,12%) gastaban, una mediana de 7,8 (5,5-9,4) dólares con medicación. Los pacientes que presentaron baja o promedio adhesión gastaban una mediana de 10 (6,7-11) dólares ( $p < 0,05$ ) con el anticoagulante.

## Discusión

Este estudio demostró que poco más de la mitad de los pacientes presentaba promedio o baja adhesión

referida. Mismo vinculados a un ambulatorio específico y recibiendo acompañamiento regular, solamente 39 (25%) presentaban estabilidad de 75% o más. Los factores relacionados a la estabilidad fueron: tiempo de anticoagulación y costo de la medicación. Además de eso, fue encontrada asociación significativa entre costo de la medicación y la adhesión al tratamiento. Hubo un pequeño número de eventos tromboembólicos, a pesar de que algunos casos de subanticoagulación hubiesen sido registrados. Los episodios de sangramiento, en su mayoría, fueron de poca relevancia.

El tiempo que los pacientes permanecieron dentro del INR deseado fue inferior al publicado en la séptima conferencia del *American College of Chest Physicians*, sobre el tratamiento antitrombosis y trombolítico de 2004, que relata estudios con el INR deseado y alcanzado en 50 a 70% del tiempo, aproximadamente<sup>(3)</sup>. A pesar del bajo porcentaje de pacientes que alcanzaron el INR deseado, en este estudio, el mismo está de acuerdo a los datos de la literatura internacional. Inclusive estudios realizados en países desarrollados, con población con nivel educacional más elevado, demostraron bajos niveles de estabilidad<sup>(21)</sup>. Por lo tanto, no parece interesar el hecho de pertenecer a un país desarrollado o tener más años de estudio, una vez que el problema de la indicación del tratamiento crónico, con monitorización frecuente, parece ser semejante para todos los pacientes.

A pesar de que algunos estudios en la literatura hubiesen demostrado que la estabilidad de la anticoagulación está relacionada a factores como la adhesión, la edad, el nivel de escolaridad, el nivel socioeconómico, la interacción con otras drogas, las comorbilidades y la ingesta de vitamina K<sup>(4,22)</sup> no fue encontrada asociación con esos factores en este estudio. Esos datos también fueron recientemente demostrados en un estudio conducido en ambulatorio especializado, en Brasil<sup>(17)</sup>. Se puede inferir que eso se debe a las diferencias en los métodos de evaluación que, en estudios que demostraron el impacto de la adhesión sobre la estabilidad del INR, fueron utilizados otros instrumentos de evaluación como, por ejemplo, dispositivos electrónicos<sup>(13)</sup>.

La edad promedio de los pacientes incluidos en este estudio fue de 57 años, característica diferente de la que fue encontrada en otros estudios, que demostraron que pacientes ancianos, por arriba de los 70 años, poseen un control menos adecuado de la ACO, siendo el sangramiento la más frecuente complicación en esa población<sup>(23)</sup>. En ese escenario, la educación y el acompañamiento sistemático de enfermería han demostrado resultados satisfactorios en la reducción de trombosis o sangramientos, lo que implica

mejoría de la calidad de vida para esos pacientes<sup>(12)</sup>.

Gran número de pacientes usaba una o más medicaciones que interactuaban con la warfarina, sin embargo, la ocurrencia de complicaciones o inestabilidad del INR no fue atribuida al uso concomitante de esas drogas, siendo las más frecuentes utilizadas por los pacientes (propranolol, sinvastatina, omeprazol, amiodarona etc.). Excepto para el ácido acetilsalicílico, las medicaciones fueron clasificadas como poseyendo poca probabilidad de interacción, teniendo como base una revisión sistemática, publicada en 2005. Esa revisión también demostró que, a pesar del número de drogas que interactúan con la warfarina continua aumentando, apenas pequeños estudios fueron realizados hasta el momento<sup>(24)</sup>. La administración concomitante de ácido acetilsalicílico (aspirina) y warfarina aumenta el riesgo de sangramiento. El mecanismo de esa interacción adversa son los efectos antiplaquetas, lesión de la mucosa gástrica y hipotrombinemia como respuesta a la warfarina (con una dosis de aspirina de 2 a 4g por día)<sup>(25)</sup>.

Algunos ensayos clínicos aleatorios sobre la estrategia de la dieta demostraron el impacto del cambio en la ingesta de vitamina K en el control de la ACO<sup>(3-4,22)</sup>. Como este estudio, se trata de estudio observacional y no de estrategia dietética, no fue posible realmente demostrar la influencia de la ingesta de vitamina K en la estabilidad de esos pacientes.

El tiempo de anticoagulación y el costo de la medicación estaban relacionados a la estabilidad del INR, siendo que los pacientes anticoagulados hace menos tiempo y aquellos que gastaban menos con la medicación se mantuvieron más estables. Sin embargo, no fue encontrado ningún estudio que hubiese relacionado esos factores a la estabilidad de la anticoagulación. La razón por la cual los pacientes anticoagulados hace menos tiempo presentaron mayor estabilidad puede estar relacionada a la monitorización más intensiva, que es realizada en el inicio del tratamiento con anticoagulación, cuando más ajustes son necesarios. La falta de recursos financieros fue la principal razón para la interrupción del tratamiento, habiendo contribuido para mayor inestabilidad de los pacientes. Sin embargo, esos son datos a partir del momento de la entrevista y pueden no reflejar la verdadera influencia de la falta de recursos a lo largo de todo el tratamiento.

Pocos pacientes presentaron complicaciones. Las complicaciones hemorrágicas, principalmente intracraneanas y gastrointestinales son las más temidas cuando se prescribe anticoagulación oral<sup>(26)</sup>. De acuerdo con los datos presentados en consenso internacional, los principales determinantes de sangramiento son las oscilaciones de INR, valores de INR por arriba de cinco y

uso concomitante de otras medicaciones (especialmente agente antiagregantes de plaquetas). A pesar de eso, las tasas anuales de sangramiento clínicamente relevantes (intracerebral y del tracto gastrointestinal) son cerca de 1,3% cuando el INR permanece dentro del intervalo terapéutico de dos a tres, lo que corresponde, aproximadamente, al valor encontrado en este estudio<sup>(27)</sup>.

Los pacientes que presentaron adhesión satisfactoria gastaban menos con el fármaco en relación a aquellos que presentaban promedio o baja adhesión. Se encontraron resultados semejantes a otro estudio clásico que procuró evaluar el impacto de los costos de las medicaciones sobre la adhesión al tratamiento farmacológico. En ese estudio, el principal factor relatado, para la no adhesión al tratamiento por ancianos, fue el alto costo del medicamento. Además de eso, el costo de las drogas prescritas para los pacientes no adherentes era, en promedio, el doble del valor de las drogas prescritas a los pacientes que adherían al tratamiento<sup>(8)</sup>. Ese factor es, sin duda, el gran obstáculo para la adhesión y debe ser uno de los aspectos contextualizados, especialmente en países en desarrollo.

Sin embargo, algunos estudios que relatan altas tasas de no adhesión no hacen referencia a la disponibilidad de la medicación. Por ejemplo, un estudio publicado en 2009 sobre los factores asociados a la no adhesión de los pacientes al tratamiento de la hipertensión, de acuerdo con el protocolo de Morisky-Green, constató que 86,76% no estaban de acuerdo con el esquema de medicación, y entre las razones apuntadas para la no adhesión a la medicación están: no poder decir el motivo ( $p=0,006$ ), enfermedades asociadas ( $p=0,049$ ) y consumo de alcohol ( $p=0,013$ )<sup>(28)</sup>. Además de la cuestión de los costos, otros factores pueden estar asociados a la no adhesión cuando se compara el tratamiento continuo usado en las enfermedades crónicas.

Por lo tanto, solamente conociendo las formas de acceso a las medicaciones será posible hacer preguntas sobre la adhesión al tratamiento. Sin embargo, estudios recientes que compararon pacientes sometidos a acompañamiento por profesionales especializados, en clínicas de anticoagulación, y acompañamiento sistemático han presentado resultados positivos en términos de mejoría de la adhesión y conocimiento del paciente sobre la terapéutica adoptada<sup>(12-13)</sup>.

### Limitaciones del estudio

La escala de adhesión de Morisky es ampliamente utilizada para evaluar la adhesión a la terapia medicamentosa, sin embargo, se encontraron algunas limitaciones al aplicarla. Esa prueba tiende a sobreestimar

la no adhesión y no le da al paciente la oportunidad de expresar sus dificultades y su entendimiento sobre el tratamiento. Por lo tanto, se torna necesario el desarrollo de otros instrumentos para evaluación de la adhesión, principalmente en pacientes usuarios de anticoagulantes orales. Otro factor identificado representando limitación fue la forma de evaluar la ingesta de vitamina K, justamente porque se sabe que la inconstancia de la ingesta puede contribuir para cambios en los niveles de INR.

Otros estudios, con diseño adecuado para evaluar la combinación con otros factores como consumo de alcohol y presencia de polimorfismos genéticos, pueden producir resultados más conclusivos.

## Conclusiones

Más de 90% de los pacientes presentaron promedio o alta adhesión referida. El tiempo de anticoagulación y el costo de la medicación fueron los factores que estuvieron relacionados a la estabilidad de la ACO.

Con base en los resultados de este estudio, fue posible demostrar que factores como la adhesión, edad, escolaridad, nivel socioeconómico, interacción con otras drogas, comorbilidades e ingesta de vitamina K no influenciaron la estabilidad del INR. Sin embargo, los resultados muestran que el tiempo de anticoagulación y las dificultades económicas constituyen barreras para la adhesión al tratamiento con anticoagulante y que la indisponibilidad de acceso a la medicación es, muchas veces, poco valorizado por algunos profesionales. El conocimiento de estos datos pueden posibilitar el desarrollo de estrategias específicas dentro del escenario de atención en ambulatorios desarrollado por enfermeros, tornando el acompañamiento de enfermería todavía más calificado y, con esto, mejorando la adhesión al tratamiento, la calidad, la comprensión, el manejo del cuidado al paciente, minimizando el riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas.

Considerando el elevado número de pacientes con indicación precisa para anticoagulación oral y aquellos que no alcanzan los niveles terapéuticos de INR, mismo cuando acompañados en un ambulatorio especializado, es esencial identificar factores de predicción clínicos de subanticoagulación y sobreanticoagulación. Nuevos estudios son necesarios para identificar y eliminar los obstáculos para adecuar y asegurar la anticoagulación crónica.

## Referencias

1. Ansell JE, Buttaram ML, Thomas OV, Knowlton CH. Consensus guidelines for coordinated outpatient an oral

anticoagulation therapy management: Anticoagulation guidelines task force. *Ann Pharmacother.* 1997;31:604-15.

2. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation.* 2003;107:1692-711.

3. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin k antagonist: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004;126 Suppl: 204S-33S.

4. Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to Warfarin. *Blood.* 2007;109(6):2419-22.

5. Rohde LE, de Assi MC, Rabelo ER Dietary vitamin K intake and anticoagulation in elderly patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10:1-5.

6. Udall JA. Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability. *JAMA.* 1965;194:127-9.

7. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyák K, Stöcklin E, Vermeer C. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose response relationships in healthy subjects. *Blood.* 2004;104:2682.

8. Leite SN, Vasconcelos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Cad Saúde Colet.* 2003;8(3):775-82.

9. Zeolla MM, Brodeur RR, Dominelli A, Haines ST, Allie ND. Development and validation of an instrument to determine patient knowledge: the oral anticoagulation knowledge test. *Ann Pharmacother.* 2006;40:633-8.

10. Briggs AL, Jackson TR, Bruce S, Shapiro NL. The development and performance validation of a tool to assess patient anticoagulation knowledge. *Res Social Adm Pharm.* 2005;1(1):40-59.

11. Van Damme S, Van Deyk K, Moons P, Verhamme P, Budts W. Instruments to assess patient's knowledge regarding oral anticoagulation therapy: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2008;7 Suppl 1:21-2.

12. Shimabukuro TT, Kramer J, Mcguire M. Development and implementation of a nurse-managed anticoagulation program. *J Health Qual.* 2004;26(1):4-13.

13. Khan TI, Kamali F, Kesteven P, Avery P, Wynne H. The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. *Br J Haematol.* 2004;126(4):557-64.

14. Davis, NJ, Billet HH, Cohen HW, Arnsten JH. Impact of adherence, knowledge, and quality of life on anticoagulation control. *Ann. Pharmacother.* 2005;39(34):632-6.

15. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
16. Dosse C, Cesarino CB, Martin JFV, Castedos MCA. Factores asociados a não adesão dos pacientes ao tratamento de hipertensão arterial. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2009;17(2):201-6.
17. Esmerio FG, Souza EM, Leiria TL, Lunelli R, Moraes MA. Uso crônico de anticoagulante oral: implicações para o controle de níveis adequados. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(5):549-54.
18. Prado JC, Kupek E, Mion D. Validity of indirect methods to measure adherence in primary care hypertensives. *J Human Hypertens*. 2007;21:579-84.
19. Dzung TL, Weibert RT, Sevilla BK, Donnelly KJ, Rapaport SI. The International Normalized Ratio (INR) for Monitoring Warfarin Therapy: Reliability and Relation to Other Monitoring Methods. *Ann Intern Med*. 1994;120:552-8.
20. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, Afzal R, Chrolavicius S, Bassand J-P, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2009;30(6):655-61.
21. Schmitt L, Speckman J, Ansell J. Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *J Thromb Thrombolysis*. 2003;15(3):213-6.
22. Assis MC, Rabelo ER, Ávila CW, Polanczyk CA, Rohde EL. Improved oral anticoagulation after a dietary vitamin k-guided strategy: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2009;120:1115-22.
23. Pautas E, Gouin-Thibault I, Debray M, Gaussem P, Siguret V. Haemorrhagic complications of vitamin k antagonists in the elderly: risk factors and management. *Drugs Aging*. 2006;23:13-25.
24. Holbrook A, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005;165:1095-106.
25. Chan TY. Adverse interactions between warfarin and nonsteroidal antiinflammatory drugs: mechanisms, clinical significance, and avoidance. *Ann Pharmacother*. 1995;29:1274-83.
26. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6):257S-98S.
27. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Shulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest*. 2004;126(3):287S-310S.
28. Dosse C, Cesarino CB, Martin JFV, Castedo MCA. Factors associated to patients' noncompliance with hypertension treatment. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2009;17(2):201-6.

Recibido: 27.1.2009

Aceptado: 30.9.2010

*Como citar este artículo:*

Ávila CW, Aliti GB, Feijó MKF, Rabelo ER. Adhesión farmacológica al anticoagulante oral y factores que influyen en la estabilidad del índice de estandarización internacional. *Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]*. jan.-feb. 2011 [acceso: /];19(1):[08 pantallas]. Disponible en: \_\_\_\_\_

día

año

mes abreviado con punto

URL