



Anticoagulación oral: un reto para el apego terapéutico

Oral anticoagulants: A challenge in therapeutic adherence.

Lina María Martínez-Sánchez,¹ Andrea Urrego-Vásquez,² Juan Ricardo Gaviria-García,² Juan Pablo Ospina-Sánchez,² Laura Isabel Jaramillo-Jaramillo,² Felipe Hernández-Restrepo²

Resumen

Los anticoagulantes orales han sido un gran aliado para los médicos en los eventos tromboembólicos, pues éstos representan un gran reto en su manejo al causar alto número de muertes en los países industrializados. Por tanto, se han creado diversos medicamentos, como los antagonistas de la vitamina K, que requerían un monitoreo estricto; con el paso del tiempo, se desarrollaron moléculas conocidas como los anticoagulantes orales directos, éstos han permitido que su administración sea más segura y que no deban realizarse controles tan estrictos al momento de usarlos. En este artículo se revisa la bibliografía de las características demográficas y farmacológicas de los anticoagulantes orales directos y cómo éstas repercuten en el apego terapéutico como profilaxis contra eventos tromboembólicos. Se buscaron artículos originales y revisiones sistemáticas en PubMed, Scielo, Embase y ScienceDirect que se relacionaran con el apego terapéutico a los anticoagulantes orales directos. Se encontraron 80 artículos relacionados con los anticoagulantes orales directos; sin embargo, solo se incluyeron 52 que cumplían con el objetivo y los criterios de inclusión planteados para esta revisión, a partir de éstos se hizo la descripción del presente texto en el que se desarrollan aspectos relacionados con la epidemiología, farmacología y apego de los anticoagulantes orales directos. Los anticoagulantes orales directos son medicamentos cada vez más prescritos por los especialistas, pues le proporcionan mayor seguridad al paciente, pero requieren adecuado apego por parte de éstos para lograr el efecto terapéutico esperado.

PALABRAS CLAVE: Cumplimiento de la medicación; apego al tratamiento; anticoagulantes; warfarina.

Abstract

Oral anticoagulants have been a great ally for physicians in thromboembolic events because they represent a great challenge in their management, causing a high number of deaths in developed countries. Several drugs have been created, such as vitamin K antagonists, that require strict monitoring, over time, molecules known as the direct oral anticoagulants have been developed, these have allowed their administration to be safer and not have to carry out such strict controls. This paper reviews bibliography on the characteristics and therapeutic adherence of direct oral anticoagulants and how they impact thrombotic events. Literature review was carried out, searching for original articles and systematic reviews in PubMed and ScienceDirect. We selected 80 articles, included 52 that fulfilled the stated objective, from these the description of the present text was developed in which aspects related to the epidemiology, pharmacology and adherence of direct oral anticoagulants are developed. Direct oral anticoagulants are drugs that are increasingly prescribed by specialists because they provide greater patient safety but require adequate adherence by these patients to achieve the expected therapeutic effect.

KEYWORDS: Medication adherence; Therapeutic adherence; Anticoagulants; Warfarin.

¹ Bacterióloga, especialista en Hematología, Magíster en Educación.

² Estudiante de Medicina.

Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Recibido: 19 de diciembre 2019

Aceptado: 7 de mayo 2020

Correspondencia

Lina María Martínez Sánchez
linam.martinez@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como:

Martínez-Sánchez LM, Urrego-Vásquez A, Gaviria-García JR, Ospina-Sánchez JP, Jaramillo-Jaramillo LI, Hernández-Restrepo F. Anticoagulación oral: un reto para el apego terapéutico. Med Int Méx 2022; 38 (2): 355-365.

ANTECEDENTES

En los servicios de urgencias de Estados Unidos los anticoagulantes y la insulina estuvieron implicados en uno de cada siete eventos adversos asociados con un medicamento y representaron un 25% en las admisiones hospitalarias.¹ Los eventos trombóticos son una de las principales causas de mortalidad en países industrializados; durante el decenio de 1960 solo se contaba con la opción de los antagonistas de la vitamina K (AVK); sin embargo, su prescripción requiere vigilancia por medio del *Internacional Normalized Ratio* (INR razón normalizada internacional).¹

Con el transcurso de los años la industria farmacéutica ha logrado grandes avances en el área de la anticoagulación, comprendiendo de manera profunda la fisiopatología del evento tromboembólico y el tratamiento de éste, permitiendo así el desarrollo de nuevos medicamentos antitrombóticos.² Estos avances promovieron el desarrollo de los anticoagulantes orales directos no antagonistas de la vitamina K con propiedades farmacológicas predecibles y baja probabilidad de hemorragias; sin embargo, causan complicaciones porque sus efectos no pueden ser controlados ni precedidos por exámenes de laboratorio, como el INR.^{2,3} Con el objetivo de lograr una adecuada hemostasia fisiológica es fundamental establecer una correcta relación entre sangrado y anticoagulación, ciertas condiciones se han descrito por su potencial trombofílico, como las valvulopatías, trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, arritmias e isquemias, entre otras, por ello, se requiere un esquema pertinente de medicamentos anticoagulantes, así como la colaboración por parte del paciente en cuanto al apego al tratamiento.¹ A pesar de la efectividad de la terapia, en estudios recientes, como el de Bergman y colaboradores, se ha visto que este procedimiento con frecuencia es omitido, alcanzándose solo en el 25 al 36%.⁴

El conocimiento que se ha ido adquiriendo en la comunidad médica acerca de la prescripción de medicamentos anticoagulantes ha llevado al aumento en la adecuada formulación de éstos, lo que ha obligado a los profesionales a profundizar en el conocimiento de estos fármacos, en el manejo de las posibles complicaciones del tratamiento y a insistirle a los pacientes que la piedra angular del éxito de éste es la administración rigurosa del mismo.⁵ El objetivo de este manuscrito es realizar una revisión bibliográfica de las características demográficas y farmacológicas de los anticoagulantes orales directos y cómo éstas repercuten en el apego terapéutico como profilaxis de eventos tromboembólicos.

MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática de tipo cualitativa de la bibliografía en las bases de datos Scielo, ScienceDirect, PubMed y Embase. Para la búsqueda se utilizaron los descriptores trombosis, prevención y control, cumplimiento y apego al tratamiento, tanto en español como en inglés, haciendo uso de los operadores booleanos “AND” y “OR” entre los términos anteriores. Asimismo, se utilizó la función “artículos relacionados” para encontrar artículos adicionales. La búsqueda incluyó artículos originales y de revisión, en total se encontraron 80 artículos relacionados con los nuevos anticoagulantes orales, que abarcaban aspectos epidemiológicos, farmacológicos, niveles de apego y efectos adversos y terapéuticos; sin embargo, solo se incluyeron 52 artículos en español e inglés que cumplían los criterios de inclusión y con el objetivo planteado. Los criterios de inclusión fueron: artículos en los que se utilizara como profilaxis los anticoagulantes orales directos independientemente del grupo de edad de los pacientes del estudio, asimismo, los artículos que evaluaran el nivel de apego a la terapia farmacológica con anticoagulantes; los criterios de exclusión fueron: artículos en los que la tromboprofilaxis

no se realizara con tratamiento farmacológico. Luego de la selección de los artículos se elaboró esta revisión teniendo en cuenta aspectos como epidemiología, farmacología y nivel de apego al tratamiento. En la **Figura 1** se muestra el flujo gráfico de la revisión sistemática de la bibliografía.

RESULTADOS

Epidemiología

El aumento de la expectativa de vida ha generado un incremento en la administración de anticoagulantes orales por parte de los adultos mayores que padecen enfermedades tromboembólicas.⁶ En Colombia Machado y su grupo encontraron que de 1310 pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales por al menos tres meses, el 42.8% correspondía al sexo femenino, los pacientes tenían media de edad de 72.7 ± 13.1 años.⁷ Por otra parte, en Cuba, las personas en edad avanzada representan el 65% de los ingresos hospitalarios, además, comúnmente tienen múltiples comorbilidades y tratamientos crónicos coexistentes, estos medicamentos prescritos para el tratamiento de enfermedades concomitantes pueden tener repercusiones negativas si se toman a dosis mal formuladas debido a las interacciones con otros medicamentos, como

sucedido con los antibióticos, corticosteroides, hipoglucemiantes orales, anticonvulsivos y los anticoagulantes orales, estos últimos son, quizás, los de mayor dificultad para el clínico.⁸ Sin embargo, juega un papel determinante el hecho de que estos pacientes logren una buena conciencia de la enfermedad, de forma tal que comprendan la importancia de la administración adecuada de sus medicamentos, generando así mayor cumplimiento terapéutico para lograr la efectividad y estabilidad de los niveles de anticoagulación.⁹

Cerca del 1.5% de la población mundial recibe tratamiento con AVK, la warfarina sódica es el medicamento más prescrito. La principal complicación asociada con este tratamiento es el sangrado espontáneo en el contexto de traumatismo o cirugía.¹⁰ Anualmente los pacientes anticoagulados tienen alrededor del 5% de riesgo de algún sangrado y el 1% de riesgo de que este sangrado sea mayor y en una cuarta parte, letal.¹⁰

Buenita y su grupo¹¹ plantean que en los servicios de urgencias de Estados Unidos la mortalidad causada por medicamentos en los mayores de 65 años y la mayor parte de los ingresos por efectos adversos a los medicamentos son causados por los anticoagulantes orales en un 33%, seguidos por las insulinas (14%), los antiagregantes plaquetarios (13%) y los hipoglucemiantes orales (11%) con un estimado de 21,010 hospitalizaciones por hemorragias relacionadas con la warfarina. En Estados Unidos, medicamentos como warfarina o insulinas estuvieron implicados en uno de cada siete eventos adversos en salas de emergencia (14.1%) y en más del 25% de hospitalizaciones por eventos adversos; también se les asoció con casi el 70% de los casos de sobredosis no intencional y con el 33% de todos los eventos adversos por medicamentos en personas mayores de 50 años.^{8,11} La frecuencia de hemorragias durante la administración de los anticoagulantes orales, antagonistas de vitamina

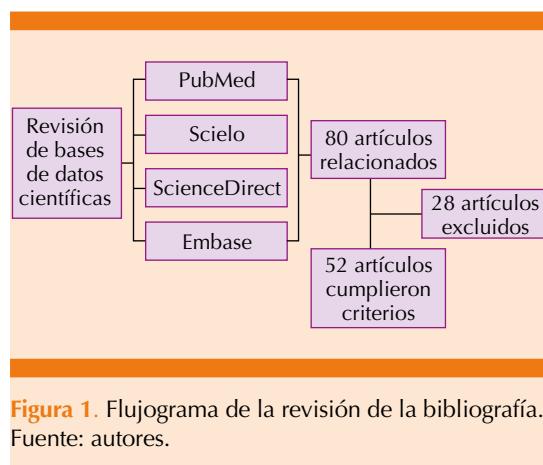


Figura 1. Flujo gráfico de la revisión de la bibliografía.
Fuente: autores.

K, puede ir desde el 1.7 al 3.4%, aunque otros han reportado cifras incluso más altas, de hasta el 16-17%.^{1,12}

Estos datos de las complicaciones con la administración de anticoagulantes orales se han relacionado con bajos niveles de apego a éstos, ya que existe desconocimiento de las acciones que pueden ponerse en práctica para mejorarlo.¹³ El no apego de los pacientes a los tratamientos con AVK es una de las causas de inestabilidad más importantes que ocurren en el control por medio del INR, además de permanecer durante más tiempo debajo del rango óptimo para el tratamiento.⁸

En casos específicos como la cirugía ortopédica, la administración del tratamiento tromboprotectoral de forma adecuada por parte del paciente evita complicaciones, reintervenciones y una estancia hospitalaria prolongada que implican mayor morbilidad y mortalidad.¹⁴ Sin embargo, diversos autores han descrito niveles de no apego hasta del 28%, generando en el 20% de los pacientes eventos tromboembólicos asociados con la cirugía.^{15,16}

Farmacología

La hemostasia se define como el proceso fisiológico en el que intervienen la cascada de coagulación y la activación de plaquetas para la formación de coágulos cuando se produce un daño vascular.¹⁷ Las enfermedades tromboembólicas arteriales o venosas se caracterizan por alteraciones de este proceso, esto conlleva a la producción excesiva de trombos y, por ende, a complicaciones graves, como infartos, accidentes cerebrovasculares, entre otros, por lo que es necesaria la administración de anticoagulantes como el pilar del tratamiento de estas afecciones.^{1,10}

Hasta hace algunos años, los únicos anticoagulantes de presentación oral disponibles para

el tratamiento de la fibrilación auricular y otras enfermedades tromboembólicas eran los antagonistas de la vitamina K, como los dicumarínicos y la warfarina sódica.^{18,19} Este último ha sido el medicamento más prescrito en pacientes con eventos cerebrovasculares de riesgo alto y moderado, ha demostrado reducir las tasas de eventos isquémicos en pacientes con fibrilación auricular en un 68% cuando el INR se mantiene entre 2 y 3.^{7,20,21,22} Sin embargo, los AVK se caracterizan por tener una farmacología compleja, múltiples interacciones farmacológicas y alimentarias y un margen terapéutico estrecho, esta característica en especial explica la necesidad de vigilar el grado de anticoagulación y realizar ajustes frecuentes en las dosis.²³ Su eficacia y seguridad dependen de mantener al paciente en el rango terapéutico adecuado durante el mayor tiempo posible, esto se logra mediante un seguimiento regular con pruebas de coagulación y el INR, puesto que el exceso o falta de anticoagulación pueden ocasionar hemorragias no deseadas o favorecer eventos tromboembólicos, respectivamente.^{18,19,23}

Los AVK inhiben el ciclo de la vitamina K y actúan de forma indirecta en la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, los cuales son dependientes de esta vitamina, tienen metabolismo hepático a través del sistema enzimático citocromo P450, sistema por el cual se metaboliza la mayor parte de los medicamentos.²⁴ La warfarina es metabolizada por las enzimas CYP3A4 y CYP3A5, esto explica las numerosas interacciones farmacológicas que pueden inducir o inhibir su metabolismo, provocando hemorragias severas o eventos trombóticos, alcanza su máxima concentración en sangre después de tres a cuatro días de administración, por ende, se recomienda que durante el tratamiento agudo se acompañe de otros anticoagulantes parenterales de acción rápida, como la heparina no fraccionada o la heparina de bajo peso molecular, lo anterior



representa una limitación en cuanto a su administración en el episodio agudo.^{10,24,25,26} Por otro lado, requiere ajuste de las dosis, vigilancia con INR y tiempo de protrombina (PT), su excreción es por vía renal y, en caso de hemorragia, debe administrarse vitamina K como antídoto y plasma fresco congelado como parte del tratamiento.¹⁰

Las diversas limitaciones de los AVK han motivado el desarrollo los anticoagulantes orales directos por parte de las casas farmacéuticas como opciones terapéuticas contra las enfermedades tromboembólicas venosas y arteriales; algunos nombres son apixabán, rivaroxabán y dabigatrán, estos medicamentos actúan como inhibidores directos de los factores de coagulación, el apixabán y el rivaroxabán son antagonistas del factor Xa, inhibiendo la formación de trombina, mientras que el dabigatrán es inhibidor de la trombina e impide el paso de fibrinógeno a fibrina, estos anticoagulantes orales directos han demostrado ser seguros y eficaces, no necesitan ajustes frecuentes en las dosis, tienen menos interacciones farmacológicas, especialmente el dabigatrán, lo que favorece su administración en pacientes polimedicados y de difícil control.^{23,27} Las principales características farmacocinéticas de estos medicamentos se mencionan en el **Cuadro 1.**

Los anticoagulantes orales directos están aprobados por la FDA para la prevención de eventos cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular no valvular, han demostrado disminución en la mortalidad y en el número de eventos isquémicos cerebrales y sistémicos con aumento no significativo de sangrados mayores, también están aprobados como tratamiento y profilaxis del tromboembolismo venoso, tienen buena eficacia y seguridad en pacientes con cirugía ortopédica, especialmente en reemplazo de cadera o cirugías de rodilla.^{7,28,29} Adicionalmente, tienen grandes ventajas respecto a los AVK, el efecto anticoagulante directo sobre el factor Xa

o la trombina es rápido y predecible, tienen buena biodisponibilidad por vía oral, amplio margen terapéutico, no requieren controles de laboratorio para el ajuste de la dosis, tienen escasas interacciones medicamentosas y alimentarias, pero su manejo se dificulta por la falta de antídotos específicos para revertir su efecto.^{10,30}

En un estudio realizado en Colombia por Machado y su grupo se encontró que el rivaroxabán era el anticoagulante más prescrito con un 53.1%, seguido por el dabigatrán con un 44.6% y por último el apixabán con un 2.3%, datos que reflejan el incremento en la administración de estos anticoagulantes orales directos.⁷

En cuanto a la fibrilación auricular de origen valvular (incluyendo válvula protésica, pacientes con estenosis aórtica) y en pacientes embarazadas y lactantes, la indicación de anticoagulación es con AVK pues no se dispone de estudios de los anticoagulantes orales directos en pacientes con estas características.³¹

Apego al tratamiento con anticoagulantes

La anticoagulación oral se prescribe como profilaxis contra los eventos tromboembólicos secundarios de algunas enfermedades cardiovasculares, como la fibrilación auricular, disminuyendo la morbilidad y mortalidad en estos pacientes.^{18,32} En este campo, los anticoagulantes orales directos han sido medicamentos con gran acogida en los últimos años por su gran efectividad y superioridad comparados con los antagonistas de la vitamina K.³³ Sin embargo, existe la preocupación sobre el apego a los mismos, pues se ha sugerido que puede ser más bajo al comparado con el de la heparina de bajo peso molecular.³⁴

El apego en este tipo de terapias es un elemento fundamental para la efectividad de los medicamentos, éste se ha definido clásicamente

Cuadro 1. Características farmacocinéticas de los anticoagulantes orales directos^{10,27}

| | Rivaroxabán | Apixabán | Dabigatráñ |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| Tiempo (concentración máxima), horas | 2.5-4 | 3 | 2 |
| Vida media, horas | 5-9* | 8-15 | 14-17 |
| Metabolismo | CYP3A4 y CYP2J2 | CYP3A4 | Sistema biliar |
| Excreción | Renal y biliar | Renal | Renal |
| Frecuencia de administración | Una vez al día | Dos veces al día | Una o dos veces al día |
| Antídoto | No antídoto | No antídoto | No antídoto |
| Tratamiento en caso de hemorragia | CCP, FVIIa recombinante | CCP, FVIIa recombinante | - |

*9-13 horas en ancianos.

CCP: concentrado de complejo de protrombina; FVIIa: factor VIIa recombinante activado.

Fuente: autores.

como el nivel de coincidencia que existe entre el comportamiento de un paciente en cuanto a medicamentos, estilos de vida y demás instrucciones que el profesional de salud encargado ha destinado para éste como parte de su tratamiento.^{35,36} Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud establece que el apego terapéutico no es solo responsabilidad del paciente, sino que existen diferentes factores que pueden influir en éste, como los socioeconómicos, relacionados con el sistema o el equipo de salud, con la enfermedad, con el tratamiento y con el paciente.³⁶ Arcelus y su grupo reportan que factores como la omisión de la dosis, temor por el sangrado, duración inadecuada de la terapia y la administración del anticoagulante no indicado son las principales razones por las que no hay adecuado apego al tratamiento.³⁷

Abdou y colaboradores desarrollaron un estudio en el que reportaron que en enfermedades crónicas en las que se requiera anticoagulación a largo plazo, el 50% de los pacientes no tienen apego por los motivos mencionados.³⁸

En el estudio realizado en pacientes con enfermedades crónicas de Kääriäinen y su grupo encontraron que el 51% de la población estudiada manifestó cumplimiento con la medicación

y un 74% tenían buen apego al tratamiento con warfarina, las mujeres tenían más apego que los hombres.³⁹ Sin embargo, DiMinno y colaboradores reportaron que el bajo apego a los antagonistas de la vitamina K se observaba principalmente en pacientes con niveles socioeconómicos bajos, inestabilidad laboral, afroamericanos, hispanos y bajo nivel de confianza en el médico tratante.⁴⁰

En un estudio realizado por Al-Omair y su grupo, en el que se evaluó el apego de la población a la terapia anticoagulante a través de la escala de 8 ítems de Morisky, con base en el puntaje de esta escala se definió 0 como alto apego, 1 y 2 como medio y mayor a 2 como bajo apego; para la población estudiada los resultados obtenidos fueron: el 51.3% de los pacientes tenían apego medio y el 26.6% alto apego, evidenciándose que el puntaje menor correspondía al apego alto.⁴¹ De igual manera, en este mismo estudio se evaluó la correlación entre apego y nivel de educación, en cuanto a este punto el estudio arrojó resultados paradójicos frente a lo que comúnmente se ha creído respecto a la relación entre ambos factores, puesto que las personas con bajo nivel de educación se encontraron con apego alto al tratamiento, siendo éste un resultado clínico y estadísticamente significativo.⁴¹

Por otro lado, en el estudio realizado por Davis y su grupo, en el que evaluaron el efecto del apego, el conocimiento y la calidad de vida en el control de la anticoagulación en pacientes con warfarina, encontraron que solo el 14% de los pacientes tenían adecuado control de su anticoagulación, mientras que el 50% de los pacientes que autorreportaban apego adecuado tenían asociación significativa con mejor control de la anticoagulación, en comparación con los que no tenían apego.⁴¹ Asimismo, se encontró que, a mayor edad e ingreso económico, mayor era el apego, y que un 19% de los participantes reportaban que la warfarina repercutía negativamente en su calidad de vida.⁴²

Sin embargo, Suzuki y colaboradores reportaron en su estudio que el principal motivo por el que los pacientes no tenían apego a la terapia era porque se olvidaban de tomar la medicación, haciendo que no hubiera una administración continua del medicamento.⁴³

En la práctica clínica no es usual realizar la evaluación del apego terapéutico de los pacientes anticoagulados, son escasos los médicos que saben si sus pacientes son cumplidores, lo que resulta muy difícil en su manejo por las consecuencias clínicas que puedan ocurrir.⁴⁴

Los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K han sido útiles en la prevención de la fibrilación auricular no valvular y han demostrado eficacia similar a la de la warfarina para disminuir el riesgo de tromboembolia.^{45,46} En los últimos años los anticoagulantes orales directos (DOACs) han superado a la warfarina como método de tratamiento de elección, mostrando niveles de apego superiores en comparación con el alto índice de abandono de la warfarina; un posible factor contribuyente a la disminución de la popularidad de la warfarina es que para el tratamiento anticoagulante debe ajustarse la dosificación de cada paciente teniendo en

cuenta el valor del INR, lo que supone en muchas ocasiones un problema al momento de prescribirlo.^{44,45}

Lo anterior se refleja en los hallazgos reportados por Kazuo y su grupo que evaluaron el apego a la warfarina y a los DOACs en 2171 pacientes admitidos con diagnóstico de ACV agudo.²² Se reportó que, de 111 pacientes anticoagulados con warfarina, el 24.5% tenían un rango subóptimo y un INR < 2 al inicio del evento trombótico y solo el 4.1% de los pacientes con warfarina tenían un rango terapéutico adecuado.²² En este estudio en particular, el apego a DOACs se evaluó con la escala de Morisky de 4 ítems, que define a los pacientes que respondieran sí a alguna de las preguntas planteadas como no cumplidores y como cumplidores a quienes respondieran no en las 4 preguntas realizadas; de los 28 pacientes que recibían anticoagulantes no dependientes de la vitamina K, el 1.6% no tenían apego, mientras que el 5.7% sí.²² Asimismo, los autores realizaron un análisis de regresión multivariante en el que evidenciaron que los pacientes que recibían DOACs y tenían adecuado apego mostraban excelente recuperación del evento e independencia funcional, en comparación con los sujetos que no recibían terapia anticoagulante.²²

Esto concuerda con lo reportado por Barrios y su grupo en su estudio realizado en España en el que incluyeron 1015 pacientes con fibrilación auricular de origen no valvular y con alto riesgo tromboembólico por sus comorbilidades, en el que uno de sus objetivos era comparar el apego al tratamiento con DOACs (particularmente dabigatrán) y AVK durante 6 meses; se encontró que el apego a los DOACs fue del 89.2%, mientras que el de los AVK fue del 81.1% ($p = 0.001$), lo que contradice lo que reporta la bibliografía de la falta de apego con estos medicamentos al no requerir control de laboratorio.⁴⁷

En cuanto a los reportes internacionales, en Estados Unidos el conocimiento acerca del apego relativo a los DOACs y sus efectos adversos aún es muy limitado, además de tener en consideración que la dosificación es muy variable, lo que influye en el apego a la terapia.⁴⁵

El seguimiento de la anticoagulación oral directa representa una dificultad, ya que no hay métodos de laboratorio disponibles para hacerlo, entonces el personal médico debe apelar al autorreporte de los pacientes para evaluar el apego; algunos estudios reportan este apego con base en el conteo de pastillas,⁴⁸ este método se ha descrito en la bibliografía desde hace décadas, es una forma de medición del apego que se ha discutido; sin embargo, diferentes técnicas se han desarrollado con el fin de darle mayor validez al conteo, como los contadores electrónicos.⁴⁹ Estos dispositivos mencionados se han presentado como el patrón de referencia en el apego, debido a que incluso si el paciente no tiene la motivación suficiente para tomar la medicación, para que la píldora del día sea marcada como tomada debe abrir el recipiente para desechar el medicamento, por lo que finalmente resulta en el mismo esfuerzo tomar o deshacerse de la medicación.⁵⁰

Así como para diabetes e hipercolesterolemia se han establecido estándares de medición para comparar el plan de salud y la calidad del médico, lo mismo ocurre con los DOACs, ya que esto aporta información al momento de la selección de afiliados en los planes de salud y permite desarrollar intervenciones dirigidas a los pacientes.⁴⁸

En el estudio realizado por Rodríguez y su grupo, la falta de apego a los AVK se ha calculado entre el 22 y 58%, dato similar al compararlo con los DOACs que limitan la interacción entre fármacos y no requieren vigilancia de laboratorio con pruebas de coagulación, a pesar de

estas ventajas, sigue habiendo falta de apego y discontinuidad en el tratamiento.⁵¹

Pero no todo el panorama es así de sombrío como se describe, se han planteado diversas estrategias para mejorar el apego a estos medicamentos, las principales son la educación a los pacientes y a los profesionales de la salud que formulan este tipo de terapias a sus pacientes, un sistema de reporte que permita dar apoyo a la decisión clínica, evaluar riesgos y alarmas en el sistema y establecer grupos de trabajo donde se evalúen y se planteen acciones para dar cumplimiento a la terapia.⁵²

CONCLUSIONES

El apego terapéutico es un pilar fundamental en cualquier tratamiento médico al que será sometido un paciente, es decir, el cumplimiento adecuado de las indicaciones y medicamentos prescritos por el médico tratante son importantes para que se logre la efectividad del tratamiento; en el caso puntual de la anticoagulación oral, el apego adecuado permite evitar los eventos isquémicos cerebrales o sistémicos que se asocian con las afecciones subyacentes de los pacientes a quienes indicaron la anticoagulación.

Con base en la bibliografía, se sabe que, para este tipo de medicación, las variables como edad, nivel socioeconómico, escolaridad y factores relacionados con el sistema de salud y su acceso, la voluntad y la conciencia propia que tienen los pacientes de la importancia de tomar el tratamiento de la forma indicada por el médico, tienen cierta implicación en cuanto al porcentaje de apego de los pacientes. Es importante resaltar que existe un nivel de desconocimiento farmacológico por parte de los profesionales de la salud, lo que lleva a que muchas veces no se obtengan los mejores resultados o la terapia no se administre de forma adecuada y, por ende, haya abandono de ésta por parte de los pacientes.



A pesar de que la bibliografía resalta que la presentación farmacéutica de los medicamentos influye de manera importante en el apego terapéutico, asimismo, la necesidad de estudios paraclínicos de seguimiento, en el caso de la warfarina, y los controles de INR periódicos influyen en los pacientes al momento de tener apego.

Por otro lado, la falta de escalas validadas o herramientas adecuadas para cuantificar el nivel de apego a estos medicamentos es un aspecto que vale la pena estudiar, junto con el diseño de estrategias que promuevan el cumplimiento terapéutico, puesto que permitiría optimizar el tratamiento médico en estas condiciones.

REFERENCIAS

1. Izazola C, Majluf A, Mandoki J, Molina J. Educación y evaluación del conocimiento del paciente en tratamiento con anticoagulantes orales. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2014; 77 (1): 24-32.
2. Jaramillo RG, Jiménez JD, Pinilla AE. Uso de anticoagulantes orales directos en la práctica clínica. *Rev Fac Med* 2016; 64: 295-308.
3. Galván Y, Carrillo R. Reversión de la anticoagulación en cirugía de urgencia. *Rev Mex Anest* 2014; 37: S407-S413.
4. Bergmann JF, Cohen AT, Tapson VF, Godhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalised medically ill patients. *Thromb Haemost* 2015; 103: 736-48. doi: 10.1160/TH09-09-0667.
5. García LF. Análisis de la anticoagulación perioperatoria incluyendo a los nuevos anticoagulantes orales. *Med Int Mex* 2016; 32 (4): 426-435.
6. Laverde LP, Gómez SE, Montenegro AC, Lineros A, Wills B, Buitrago AF. Experiencia de una clínica de anticoagulación. *Rev Colomb Cardiol* 2015; 22: 224-230. doi: 10.1016/j.rccar.2015.04.008.
7. Machado-Alba JE, García-Betancur S, Villegas-Cardona F, Medina-Morales DA. Patrones de prescripción de los nuevos anticoagulantes orales y sus costos económicos en Colombia. *Rev Colomb Cardiol* 2016; 23: 277-285. DOI: 10.1016/j.rccar.2015.08.005.
8. Valdés Y, Pantaleón O, Quiñones M. Adherencia al tratamiento anticoagulante oral por enfermedad tromboembólica venosa en adultos mayores. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc* 2017; 18 (1): 19-34.
9. Buitrago F. Adherencia terapéutica. ¡Qué difícil es cumplir! *Aten Primaria*. 2011; 43 (7): 343-4. DOI: 10.1016/j.aprim.2011.05.002
10. Ortiz G, Ariza F, Trujillo A, Bejarano A, et al. Manejo del sangrado y la coagulación en la práctica clínica. Evaluación de la evidencia y recomendaciones mediante estrategia GRADE. Primera reunión de expertos. *Acta Colomb Cuid Intensivo* 2016; 16 (3): 172-194. DOI: 10.1016/j.acci.2016.04.001.
11. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365: 2002-12. DOI: 10.1056/NEJMsa1103053.
12. Schulman S, Beyth R, Kearon C, Levine M. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines AND (8th edition) AND Chest* 2008; 133: 257-298. doi: 10.1378/chest.08-0674.
13. Iñan EM, Vázquez E, García F, Fajardo A, Caravaca P, Adamuz C. Tiempo en rango terapéutico de los pacientes que siguen tratamiento con derivados cumarínicos en la práctica clínica diaria. *Cardiocrine* 2013; 48 (4): 158-61. DOI: 10.1016/j.carcor.2012.10.004.
14. Selby R, Borah B, McDonald H, Henk H, Crowther M, Wells P. Impact of thromboprophylaxis guidelines on clinical outcomes following total hip and total knee replacement. *Thrombosis Research* 2012; 130 (2): 166-172. doi: 10.1016/j.thromres.2012.01.013.
15. Bautista M, Llinás A, Bonilla G, Mieth K, Diaz M, Rodriguez F. Thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: improving compliance with clinical practice guidelines. *Thromb Res* 2016; 137: 113-118. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.10.020>.
16. Peidro-Garcés L, Otero-Fernandez R, Lozano-Lizarraga L. Adherence to and satisfaction with oral outpatient thromboembolism prophylaxis compared to parenteral: SALTO study. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2013; 57: 53-60. doi: 10.1016/j.recot.2012.10.009.
17. Moreto A, Sierra C, Iruin G, Martin X, Garcia JC. Disorders of primary hemostasis: purpurae and plaquetary alterations. *Medicine* 2016; 12 (22): 1267-1274.
18. Boned-Ombuena A, Pérez-Panadés J, López-Maside A, Miralles-Espí M, Guardiola-Vilarroig S, Adam Ruiz D, et al. Prevalence of oral anticoagulation and quality of its management in primary healthcare: A study by the Health Sentinel Network of the Region of Valencia (Spain). *Aten Primaria* 2017. pii: S0212-6567 (16) 30314-6. doi: 10.1016/j.aprim.2016.11.015.
19. Anguita M, Bertomeu V, Cequier A. Calidad de la anticoagulación con los antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68 (9): 761-768. DOI: 10.1016/j.recesp.2014.11.022.
20. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
21. Nakamura A, Ago T, Kamouchi M, Hata J, et al., on behalf of the Fukuoka Stroke Registry Investigators. Intensity of

- anticoagulation and clinical outcomes in acute cardi- oembolic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Stroke* 2013; 44: 3239-3242. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002523.
22. Yamashiro K, Kurita N, Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, Hira K, et al. Adequate adherence to direct oral anticoagulant is associated with reduced ischemic stroke severity in patients with atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28 (6): 1773-1780. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.019.
23. Fernández J, Brugada J. Farmacología del dabigatrán y su manejo clínico. *Rev Esp Cardiol Supl* 2012; 12B: 18-24. DOI: 10.1016/S1131-3587(12)70047-X
24. Gomez A, Terleira AI, Suarez ML, Vargas E. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014; 134: 774-82. doi: 10.1016/j.thromres.2014.06.020.
25. Pautas E, Monti A, Breining A. Farmacología clínica comparada de los anticoagulantes orales: antivitamina K y anticoagulantes orales directos. *EMC- Tratado de Medicina* 2016; 20 (3): 1-5. https://doi.org/10.1016/S1636-5410(16)79460-8.
26. Oprea AD, Noto CJ, Halaszynski TM. Risk stratification, perioperative and periprocedural management of the patient receiving anticoagulant therapy. *J Clin Anesth* 2016; 34: 586-599. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.06.016.
27. Arcelus JI, Cairols M, Granero X, Jiménez D, Monreal M, Vicente V. Nuevos anticoagulantes orales: una visión multidisciplinaria. *Med Clin (Barc)* 2009; 133 (13): 508-12. DOI: 10.1016/j.medcli.2009.03.027
28. Capodanno D, Capranzano P, Giacchi G, Calvi V, Tamburino C. Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis of 50,578 patients. *Int J Cardiol* 2013; 167 (4): 1237-41. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.148.
29. O'Dell KM, Igawa D, Hsin J. New oral anticoagulants for atrial fibrillation: a review of clinical trials. *Clin Ther* 2012; 34: 894-901. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.148.
30. Djulbegovic M, Lee AI. An update on the "novel" and direct oral anticoagulants, and long-term anticoagulant therapy. *Clin Chest Med* 2018; 39 (3): 583-593. doi: 10.1016/j.ccm.2018.04.010.
31. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleaveland JC Jr, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 (21): e1-76. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000041.
32. Vaanholt MCW, Weernink MGM, von Birgelen C, Groothuis-Oudshoorn CGM, IJzerman MJ, van Til JA. Perceived advantages and disadvantages of oral anticoagulants, and the trade-offs patients make in choosing anticoagulant therapy and adhering to their drug regimen. *Patient Educ Couns* 2018; 101 (11): 1982-1989. doi: 10.1016/j.pec.2018.06.019.
33. Al-Khalili F, Lindström C, Benson L. Adherence to anti-coagulant treatment with apixaban and rivaroxaban in a real-world setting. *CTRS in Cardiology* 2016; 18 (2016): 1-4. https://doi.org/10.1016/j.ctrsc.2016.03.003
34. Bellamy L, Rosencher N, Eriksson BI. Adherence to a new oral anticoagulant treatment prescription: dabigatran etexilate. *Dovepress* 2009; 3: 173-7. doi: 10.2147/ppa.s3682
35. Sanfélix-Gimeno G, Rodriguez-Bernal CL, Hurtado I, Baixauli-Perez C, Librero J, Peiró S. Adherence to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation—a population-based retrospective cohort study linking health information systems in the Valencia region, Spain: a study protocol. *BMJ Open* 2015; 5: e007613. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007613.
36. Diaz ML. La adherencia terapéutica en el tratamiento y la rehabilitación: implicaciones para el profesional de la conducta y la salud. *Griot* 2014; 7 (1): 73-84.
37. Arcelus JI, Feleciessimo P, for the DEIMOS Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis duration and adherence to international guidelines in patients undergoing major orthopedic surgery: results of an international, longitudinal, observational DEIMOS registry. *Thromb Res* 2013; 131: e240-e246. doi: 10.1016/j.thromres.2013.03.014.
38. Abdou JK, Auyueung V, Patel JP, Arya R. Adherence to long-term anticoagulation treatment, what is known and what the future might hold. *Br J Haematol* 2016; 174 (1): 30-42. doi: 10.1111/bjh.14134.
39. Kääriäinen M, Paukama M, Kyngäs H. Adherence with health regimens of patients on warfarin therapy. *J Clin Nurs* 2013; 22 (1-2): 89-96. doi: 10.1111/j.1365-2702.2012.04079.x.
40. Di Minno A, Spadarella G, Tufano A, Prisco D, Di Minno G. Ensuring medication adherence with direct oral anticoagulant drugs: lessons from adherence with vitamin K antagonists (VKAs). *Thromb Res* 2014; 133 (5): 699-704. doi: 10.1016/j.thromres.2014.01.016.
41. Al-Omair S, Ahmed N, Yazid N, Abdulwahab N, Bayoumy NMK. Compliance with and awareness about long-term oral anticoagulant therapy among Saudi patients in a University Hospital, Riyadh, Saudi Arabia. *J Appl Hematol* 2016; 7: 10-6. DOI: 10.4103/1658-5127.181107
42. Davis NJ, Billek HH, Cohen HW, Arnsten JH. Impact of adherence, knowledge, and quality of life on anticoagulation control. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (4): 632-6.
43. Suzuki T, Shiga T, Omori H, Tatsumi F, Nishimura K, Hagiwara N. Adherence to medication and characteristics of Japanese patients with non valvular atrial fibrillation. *J Cardiol* 2017; 70 (3): 238-243. doi: 10.1016/j.jcc.2016.11.009.
44. Precioso-Costa FJ, Larré-Muñoz MJ, Navarro-Ros FM, Silvero YA, Garrido-Sepúlveda L, Llisterri Caro JL. Level of control and treatment adherence of anticoagulation with acenocoumarol in primary care. *Semergen* 2016; 42 (6): 363-9. doi: 10.1016/j.semerg.2015.08.004.



45. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to rivaroxaban, dabigatran, and apixaban for stroke prevention in incident, treatment-naïve nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2016; 22 (11): 1319-1329. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.11.1319.
46. Bartoli-Abdou JK, Patel JP, Crawshaw J, Vadher B, Brown A, Roberts LN, et al. Exploration of adherence and patient experiences with DOACs one year after switching from vitamin-K antagonists-insights from the switching study. *Thromb Res* 2018; 162: 62-68. doi: 10.1016/j.thromres.2017.12.021.
47. Barrios V, Escobar C, Barón G, Gómez JJ, Recalde E, et al. Quality of life, adherence and satisfaction of patients with auricular fibrillation treated with dabigatran or vitamin K antagonists. *Rev Clín Esp* 2019; 219 (6): 285-292. doi: 10.1016/j.rce.2018.12.006.
48. 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 (4): 727-31. doi:10.1016/j.thromres.2015.07.007.
49. Grymonpre RE, Didur CD, Montgomery PR, Sitar DS. Pill count, self-report, and pharmacy claims data to measure medication adherence in the elderly. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 749-54. doi: 10.1345/aph.17423.
50. Yim-Lam W, Fresco P. Medication adherence measures: An overview. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 217047. doi: 10.1155/2015/217047.
51. Rodriguez RA, Carrier M, Wells PS. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *J Thromb Haemost* 2013; 11 (2): 390-4. <https://doi.org/10.1111/jth.12086>
52. Hohmann C, Eickhoff C, Kaemmerer W, Schulz M. Compliance with antithrombotic guidelines in surgery patients in German hospitals: A multicenter study involving pharmacy interns. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2012; 18 (3): 299-304. doi: 10.1177/1076029611412368.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.