

## **Adherencia terapéutica a los anticoagulantes orales y su importancia en la enfermedad tromboembólica venosa**

### **Adherence to oral anticoagulation drug treatment and its importance in venous thromboembolic disease**

**Dra. Yanelli Valdés Naranjo, Dra. Olga Silvia Pantaleón Bernal**

Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular.

---

#### **RESUMEN**

En la actualidad no existe un consenso en la definición operativa de la no adherencia a los anticoagulantes orales, no obstante, es conocido que su evaluación y las intervenciones para su mejora son aspectos fundamentales en la práctica clínica diaria. La intención de este trabajo es realizar una revisión actualizada sobre el tema de la adherencia al tratamiento con anticoagulantes orales así como de las consecuencias de la no adherencia al tratamiento en la enfermedad tromboembólica venosa. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos MedLine y Google y la identificación de los estudios sobre la adherencia publicados entre 2009-2015. La no adherencia ocurre en grado sustancial en la anticoagulación oral, a pesar de ser uno de los tratamientos farmacológicos sometidos a monitorización más intensa. Esta condición es una de las principales razones para suspender el tratamiento anticoagulante. La no adherencia disminuye el beneficio del tratamiento y puede afectar la estimación de su eficacia, por lo que es necesario mejorar la comprensión de la terapéutica por parte del paciente. La adherencia probablemente tiene el mayor impacto en la calidad de la anticoagulación. La mejora de la adherencia terapéutica a los anticoagulantes orales repercutiría en una mejor evolución clínica de los pacientes y en la disminución de los costos sanitarios.

**Palabras clave:** adherencia terapéutica; anticoagulantes orales; enfermedades vasculares; enfermedad tromboembólica venosa.

## ABSTRACT

Nowadays there is no consensus about the operational definition of not adherence to oral anticoagulant therapy; however it is known that its evaluation and the interventions to improve it are fundamental in the daily clinical practice. The intention of this study is to realized a current review of the adherence to oral anticoagulant treatment and the consequences of the no adherence to this treatment in venous thromboembolic disease. A literature review was made on MedLine and Google and those studies about adherence to treatment published in the 2009-2015 period were found. Non-adherence to treatment significantly occurs in the oral anticoagulation in spite of being one of the drug therapies under more intensive monitoring. This condition is one of the main reasons to interrupt the anticoagulant treatment. Non-adherence reduces the benefits of treatment and may influence the assessment of its efficacy, so it is necessary to improve the understanding of therapeutics by the patient. Adherence to treatment probably has the highest impact on the quality of anti-coagulation. The improvement of adherence to oral anticoagulant treatment would have an effect in a better clinical progress of patients and in the decrease of health costs.

**Keywords:** therapeutic adherence; oral anticoagulant; vascular disease; venous thromboembolic disease.

---

## INTRODUCCIÓN

La adherencia terapéutica es un proceso complejo, influenciado por distintos factores, que se vincula a la práctica clínica diaria, por lo que debe ser tenido en cuenta por los profesionales de la salud en su desempeño. Se considera como un conjunto de actitudes que se toman en respuesta a componentes subjetivos, pero también influido por factores objetivos externos, entre los que se encuentran el sistema del conocimiento y los criterios (verdaderos o no) que el paciente tenga acerca de su enfermedad, así como su deseo de recobrar la salud o de ajustarse a su condición de enfermo.<sup>1</sup>

La adherencia al tratamiento comienza a partir del momento, en que ya realizado el diagnóstico de la enfermedad, se produce un distanciamiento entre el conocimiento de la etiología, pronóstico y tratamiento de la misma, y la forma en que la percibe el paciente así como el significado que le atribuye.<sup>2</sup> Se ha definido adherencia como "el grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicamentos, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, coincide con las instrucciones proporcionadas por el médico o personal sanitario, aceptadas de mutuo acuerdo".<sup>3</sup>

Por tanto, es innegable que lograr una mejoría de la adherencia al tratamiento en los pacientes es uno de los grandes desafíos de la medicina moderna, con el objetivo de conseguir evolucionar en diversos aspectos como son la reducción de la mortalidad, la disminución de los ingresos, y la mejora de la funcionalidad y calidad de vida.<sup>4</sup>

Por todo anterior, es objetivo de ese estudio, fue realizar una revisión actualizada sobre el tema de la adherencia al tratamiento con anticoagulantes orales así como de las consecuencias de la no adherencia al tratamiento en la enfermedad tromboembólica venosa.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos MedLine y Google y se identificaron los estudios sobre la adherencia terapéutica publicados entre 2009-2015, así como algunas publicaciones consideradas como clásicas en el tema. Se utilizaron las siguientes palabras claves: adherencia al tratamiento, adherencia terapéutica, anticoagulantes orales, enfermedades vasculares.

## ADHERENCIA TERAPÉUTICA

El término adherencia o cumplimiento terapéutica incluye tanto el cumplimiento de los tratamientos farmacológicos, como el seguimiento de las recomendaciones higiénico-dietéticas o la adopción de cambios de estilos de vida en los pacientes.<sup>5</sup>

La adherencia a los tratamientos es esencial para el bienestar de los pacientes en general y aún más en los ancianos, por lo que constituye un componente sumamente importante de la atención médica. El proyecto sobre adherencia terapéutica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la adherencia al tratamiento prolongado como: "El grado en que el comportamiento de una persona —tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida— se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria".<sup>6</sup>

Varias investigaciones han identificado los factores correlativos y los factores predictivos de la adherencia y la no adherencia a los tratamientos. Los factores asociados con el incumplimiento son múltiples e interrelacionados y pueden ubicarse en el ámbito del paciente (variables socio-demográficas), las características de la enfermedad (depresión, ansiedad, trastornos de la personalidad, la pérdida de memoria, la gravedad del proceso, las enfermedades asociadas, otros tratamientos, la presencia o ausencia de sintomatología, entre otros), las características de la terapéutica (tratamientos complejos, costo elevado, los efectos secundarios, la no aceptación del tratamiento, la duración indefinida de la prescripción y otros), del entorno (existencia de problemas familiares, barreras en la accesibilidad como horarios, burocracia) y la interacción entre el profesional de la salud y el paciente (mala relación médico-paciente, baja satisfacción del paciente o poca confianza con su médico, la integridad del profesional, la sensación de no ser escuchados, la sensación de que no se les conoce y otros).<sup>5,7,8</sup>

La baja adhesión a los medicamentos se considera hoy un renglón importante en la mejora de las condiciones de salud en ámbito mundial. El incumplimiento es la principal causa que evita la obtención de todos los beneficios que los medicamentos pueden proporcionar a los enfermos. A este respecto, la falta de adherencia terapéutica es la herramienta que se utiliza para considerar la magnitud con la que el paciente sigue o no las instrucciones médicas, lo cual implica la falta de aceptación de un diagnóstico y su incidencia en el pronóstico; cuando el seguimiento de las instrucciones es negativo, el pronóstico empeora y los resultados pueden ser desfavorables.<sup>5,9</sup>

El impacto económico global de la no adherencia es sustancial. Se ha estimado entorno a los 100 billones de dólares anuales en el sistema de salud norteamericano. La falta de cumplimiento terapéutico se considera como un problema de salud pública. Se estima que las tasas de incumplimiento pueden ser

aún mayores en los países en vías de desarrollo, dada la escasez de recursos sanitarios y la falta de equidad en el acceso a la atención a la salud.<sup>1,7,10</sup>

Varios autores plantean que a pesar de ser el tratamiento anticoagulante oral, uno de los tratamientos farmacológicos sometidos a monitorización más intensa, la no adherencia ocurre en un grado sustancial, y es una de las principales razones para suspender la terapia de anticoagulación.<sup>11,12</sup>

En los ancianos se ha detectado que no adherirse a las recomendaciones y al tratamiento médico, aumenta la probabilidad de fracaso terapéutico y de causar complicaciones innecesarias, lo que conduce a mayor gasto en atención sanitaria así como a discapacidad y muerte prematura. La adherencia deficiente a los regímenes prescritos afecta a todos los grupos de edad. Sin embargo, la prevalencia de deficiencias cognitivas y funcionales en los pacientes ancianos aumenta su riesgo de adherencia deficiente. Las múltiples comorbilidades y los regímenes médicos complejos comprometen adicionalmente la adherencia terapéutica. Las alteraciones relacionadas con la edad en la farmacocinética y la farmacodinamia hacen que esta población sea aún más vulnerable a los problemas secundarios a la falta de adherencia.<sup>7</sup> En el caso particular de la terapéutica con anticoagulantes orales, hace más peligrosa la dificultad que genera la aparición de su complicación más temida que es la hemorragia.

La evaluación de la adherencia es un aspecto fundamental para la práctica clínica y la investigación. La evaluación del cumplimiento debe ser el primer factor a considerar ante una ausencia de respuesta terapéutica. El conocimiento de un incumplimiento evita el error de atribuir el empeoramiento clínico a una falta de eficacia del medicamento. Para tener una evaluación real del grado de adherencia terapéutica se necesita contar con instrumentos de medición confiables, también encaminar los trabajos de investigación por enfermedades y valorar el comportamiento de este problema en subgrupos importantes como mujeres, niños, ancianos y poblaciones marginales.<sup>13</sup>

Existen diferentes métodos para evaluar el cumplimiento los cuales habitualmente se han clasificado como directos e indirectos. También se han clasificado como objetivos y subjetivos y como cuantitativos y cualitativos.<sup>14,15</sup>

Los métodos de evaluación directos son aquellos que ofrecen pruebas de que el paciente ha tomado la medicación: detección del fármaco o su metabolito en el organismo (generalmente sangre u orina), detección de un marcador biológico que se da con el fármaco (o con el placebo), y la observación directa del paciente.

Evidentemente la determinación sanguínea de los niveles plasmáticos de un fármaco sería la forma ideal de monitorizar la adherencia de un paciente a la medicación prescrita. Sin embargo, es obvio que ello es imposible excepto dentro de ensayos clínicos específicos. No obstante, pueden existir indicadores analíticos de respuesta al fármaco que permitan la monitorización de la respuesta al tratamiento *versus* la enfermedad. Ejemplo de ello es el tratamiento con anticoagulantes orales del tipo de los cumarínicos y el tiempo de protrombina como prueba de elección para medir su efecto.<sup>15</sup>

Los métodos indirectos son aquellos que no ofrecen pruebas concluyentes, e incluyen la referencia del paciente (que puede ser evaluada mediante el interrogatorio directo o mediante escalas psicométricas), el recuento de pastillas, la revisión de los registros de las farmacias, y el uso de dispositivos de monitorización electrónica.<sup>15</sup>

Los métodos objetivos son aquellos métodos cuantitativos, como el recuento de pastillas, revisión de los registros de las farmacias, los dispositivos de monitorización electrónica y la detección del fármaco en el organismo. Los métodos subjetivos son los obtenidos de lo referido por el paciente en una entrevista o la puntuación dada por un entrevistador.<sup>15</sup>

La elección del método de evaluación dependerá del propósito específico y de los recursos disponibles. La mayoría de los métodos utilizados son indirectos. También deben tenerse en cuenta los requisitos de exactitud asociados con el régimen, la carga de respuesta en el paciente y el modo en que se usarán los resultados. Por último, ninguna estrategia de medición única se ha considerado óptima. Un enfoque multimétodos que combina medidas objetivas razonables y de autonotificación factibles, constituye la medición más avanzada del comportamiento de la adherencia terapéutica. Es recomendable que los estudios de investigación incluyan al menos dos medidas de la adherencia, siendo una de ellas un método directo u objetivo.<sup>7,14,15</sup>

El cuestionario de tipo auto-referido más utilizado es el de *Morisky-Green*,<sup>16</sup> validado en su versión española por *Val Jiménez* y otros,<sup>17</sup> que es un instrumento aplicable en los diferentes tipos de terapia medicamentosa. Este cuestionario se ha utilizado en numerosos estudios de adherencia de fármacos antihipertensivos,<sup>18,19</sup> antirretrovirales para sida<sup>20,21</sup> y anticoagulantes orales.<sup>22,23</sup> Esta prueba se compone de cuatro preguntas objetivas con respuesta dicotómica (Sí/ No), que deben realizarse entremezcladas con el resto de la entrevista clínica en un ambiente distendido. Evalúa el comportamiento del paciente frente al uso del medicamento prescrito. Las preguntas de este instrumento abordan horario, olvido, síntomas y efectos colaterales. El cuestionario de *Morisky-Green* clasifica a los pacientes con mayor adhesión a aquellos con mayor número de aciertos. El mismo ha mostrado buena validez y fiabilidad.<sup>14,23</sup>

Las consecuencias médicas o clínicas de una deficiente adherencia terapéutica son diversas. Se puede mencionar la falta de respuesta terapéutica con expresión en cuestiones como retrasos en la curación, recidivas y aparición de complicaciones; la valoración errónea de la efectividad real del tratamiento con un aumento o disminución innecesario del número de dosis, el cambio de tratamiento con la introducción de otros medicamentos más potentes y tóxicos con el riesgo de la aparición de efectos secundarios agudos o la dependencia a largo plazo del uso del medicamento.<sup>13</sup>

El incumplimiento o falta de adherencia constituye un problema complejo que engloba una gran variedad de situaciones y presenta múltiples causas. Un problema del que es preciso conocer su prevalencia real para cada entidad o enfermedad con la finalidad, en último término, de combatirlo y mejorar el nivel de salud del paciente. Hay diversas clasificaciones de incumplimiento, la más aceptada es la que contempla los errores de abuso, errores de omisión y el uso errático de los medicamentos.<sup>5</sup>

## LOS ANTICOAGULANTES ORALES (ACO)

Los ACO se descubrieron al principio del siglo xx y no es hasta mediado del mismo que se introducen en la práctica médica, como terapia a largo plazo en la prevención de episodios tromboembólicos recurrentes.<sup>24</sup> Este tratamiento está basado en la administración de fármacos llamados cumarínicos o antagonistas de la vitamina K, los cuales constituyen la principal terapia anticoagulante por más de cincuenta años.<sup>25</sup> Estos medicamentos producen su efecto mediante la inhibición a

nivel hepático de la transformación de la vitamina K en vitamina K activa que es esencial para la síntesis de varios factores de la coagulación (II, VII, IX y X, así como, para las proteínas anticoagulantes fisiológicas C y S) lo que trae como resultado la existencia en sangre de formas inactivas circulantes de los factores vitamina K dependientes.<sup>26</sup>

El uso de la terapia anticoagulante ha aumentado significativamente en las últimas décadas debido a su eficacia y seguridad comprobadas, por lo que se ha incrementado el abanico de sus numerosas indicaciones dentro de las que se incluyen: la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa, prótesis valvulares y prótesis biológicas, fibrilación auricular, trombo intracardiaco, revascularizaciones, entre otras.<sup>22,27</sup> Estos medicamentos resultan de gran utilidad en el manejo de las enfermedades vasculares ya que permiten alterar los mecanismos de la coagulación con fines terapéuticos, de acuerdo con la enfermedad y las necesidades de cada paciente.<sup>25,28</sup>

#### ANTICOAGULANTES ORALES EN LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA. LA IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

El tratamiento ACO en la enfermedad tromboembólica venosa tiene como objetivo lograr niveles de hipocoagulabilidad de forma controlada y reversible de manera tal que se obtenga una máxima protección contra eventos tromboembólicos, con el menor riesgo de sangramiento.<sup>29</sup>

La enfermedad tromboembólica venosa es un proceso grave y potencialmente mortal, caracterizado por la aparición de un trombo formado, inicialmente, por plaquetas y fibrina en el interior del sistema venoso profundo, que puede crecer y fragmentarse. En este último caso, uno de los fragmentos puede desprenderse, progresar en la dirección del flujo sanguíneo, y llegar al pulmón provocando un tromboembolismo pulmonar. Por todo ello se considera, que la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar son dos manifestaciones de la misma enfermedad.

La incidencia anual de esa enfermedad estimada en la población general es 1 a 2 por 1 000 habitantes. Inclusive, cuando se trata correctamente, del 1 al 8 % de los pacientes desarrollan un embolismo pulmonar, frecuentemente mortal, mientras que hasta el 40 % de los mismos desarrollarán un síndrome posflebítico o postrombótico y el 4 % hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.<sup>30</sup>

El número total de casos de enfermedad tromboembólica venosa es aproximadamente de 900 000 al año en Estados Unidos y de 1,1 millones de casos por año en Europa, donde el número estimado de muertes anuales por la enfermedad es el doble del total de muertes por cáncer de mama, cáncer de próstata y sida combinados.<sup>31</sup> La incidencia de tromboembolismo venoso en pacientes de edad avanzada es muy elevada. El riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso excede el 0,6 % por año en la población general mayor de 80 años y es particularmente elevado en ancianos hospitalizados debido a la asociación de factores de riesgo.<sup>32</sup>

En Cuba, la trombosis venosa profunda constituye uno de los principales motivos de ingreso en los servicios de angiología y cirugía vascular. En un estudio realizado por el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular en el 2000, sobre la carga por muertes prematuras para un grupo de enfermedades vasculares periféricas, se encontró que la flebitis y la tromboflebitis ocuparon el octavo lugar como causa básica de muerte en la población cubana dentro del grupo de afecciones

circulatorias periféricas.<sup>33</sup> Se estimó que en el 2010, en la institución ingresaron aproximadamente 341 pacientes en el Servicio de Flebolinfología, de los cuales 61 (18 %) tuvieron diagnóstico de trombosis venosa profunda.<sup>34</sup> Dos años después (2012), se registraron en el mismo centro, un total de 89 casos.

Luego de establecer el diagnóstico de certeza de una trombosis venosa profunda es indispensable comenzar con un tratamiento inicial (heparina) a corto plazo que detenga inicialmente la progresión del trombo y que acelere su natural proceso de disolución, que prevenga la aparición del embolismo pulmonar y que a su vez disminuya el riesgo de recurrencias.<sup>29</sup> Se recomienda al menos tres meses de tratamiento oral con antagonistas de la vitamina K después del primer episodio de un tromboembolismo venoso, no obstante, la duración óptima de la terapia anticoagulante es todavía tema de debate.<sup>35,36</sup> En esos primeros tres meses de terapia, las metas primarias del tratamiento de la trombosis venosa profunda son impedir la extensión y la embolización del trombo y facilitar la acción de la trombolisis endógena. En pacientes con embolismo pulmonar la meta es impedir la recurrencia potencialmente fatal.<sup>37</sup>

Alcanzar niveles terapéuticos de anticoagulación puede demorar entre cinco y siete días después de comenzado el tratamiento, según la vida media de los factores procoagulantes vitamina K dependientes, por lo que para lograr una mayor eficacia, la terapéutica anticoagulante oral debe comenzarse de forma simultánea con el tratamiento con heparina, solapando ambas medicaciones hasta el descenso adecuado del tiempo de protrombina. El tratamiento con heparina debe suspenderse una vez que se consiga que la Razón Internacional Normalizada (INR), forma correcta de expresión del tiempo de protrombina para pacientes anticoagulados, se encuentre en rango terapéutico, que para la enfermedad tromboembólica venosa es de 2,0 a 3,0 en dos ocasiones con aproximadamente 24 h de diferencia.<sup>29,38,39</sup>

El tratamiento con cumarínicos debe continuarse al menos tres meses, luego de lo cual el médico decidirá si es necesario continuar con tratamiento preventivo a largo plazo bajo anticoagulación oral por un determinado periodo. La duración del tratamiento depende del equilibrio existente entre el riesgo de recurrencia del episodio trombótico y el riesgo de aparición de complicaciones hemorrágicas, o sea del balance riesgo-beneficio y de que el paciente por algún motivo prefiera detener la terapéutica en determinado momento aun conociendo de sus bondades.<sup>29,38,39</sup>

El uso continuado de anticoagulación más allá de tres meses es considerado como profilaxis secundaria para la prevención de una recurrencia tardía. El tratamiento a largo plazo tiene como objetivo disminuir las recidivas tardías y ayudar a la rehabilitación de la estructura y funcionalidad del sistema venoso para prevenir de esta manera la aparición del síndrome posttrombótico, que puede determinar importantes edemas de las piernas y úlceras de difícil tratamiento, las cuales resultan habitualmente invalidantes.<sup>29</sup>

Todo lo anteriormente expuesto indica que el tratamiento con ACO resulta ser una terapéutica utilizada a largo plazo, donde la adherencia al tratamiento juega un papel fundamental en el logro de mayor efectividad y eficacia de estos fármacos.

Los anticoagulantes más utilizados son la warfarina sódica y el acenocumarol y los que fundamentalmente se comercializan en el mercado. Aunque recientemente han aparecido nuevos anticoagulantes, la heparina y los cumarínicos siguen siendo la piedra angular de este tipo de tratamiento debido a su amplia disponibilidad, bajo costo, efectividad y existencia de un antídoto específico.<sup>29,37,40</sup>



Actualmente la warfarina sódica es el anticoagulante oral prescrito mayoritariamente para la prevención y el tratamiento de desórdenes tromboembólicos tanto arteriales como venosos, pese a encontrarse (al igual que el resto de los cumarínicos) entre los medicamentos con una alta incidencia de efectos indeseables. Su reacción adversa más común y peligrosa es el sangrado, el cual puede llegar a ser fatal. El fármaco posee un estrecho margen terapéutico, a lo que se le agrega la gran variabilidad individual en la respuesta al tratamiento, sus numerosas interacciones farmacológicas y problemas en la dosificación como resultado de la no adherencia al tratamiento o por dificultades en la comunicación entre el paciente y el médico; factores que se conjugan para hacer de la warfarina un medicamento difícil de manejar, con un importante número de pacientes que oscilan entre el riesgo de sangrado y la insuficiente anticoagulación.<sup>26,41,42</sup>

La hemorragia es la complicación más frecuente de este tratamiento. La hemorragia intracraneal es de los eventos más temidos asociados a la terapia con cumarínicos. Los sitios más frecuentes de sangramiento en pacientes tratados con anticoagulantes orales son el tracto gastrointestinal, el tracto genitourinario y los tejidos blandos.<sup>43</sup>

El efecto adverso no hemorrágico más importante aunque infrecuente es la necrosis de la piel y la gangrena de la extremidad. Este se observa usualmente del tercer al octavo día de la terapia y es causado por una trombosis extensa de las vénulas y los capilares del tejido adiposo subcutáneo y de la circulación venosa de la extremidad respectivamente, aunque su patogenia no está bien definida, la causa de esta complicación se ha asociado a deficiencia de proteína C y menos comúnmente a la proteína S.<sup>39</sup>

Otras complicaciones o efectos secundarios, de menor importancia por su escasa relevancia clínica son: la impotencia en el varón, que puede deberse también a la medicación asociada y a la propia enfermedad de base del paciente; la pérdida del cabello, casi siempre en forma difusa, que puede ir asociada a una ferropenia; la pérdida de los dientes, por rotura o desprendimiento de la encía y trastornos de las uñas.<sup>39,43</sup>

En cuanto al control del tratamiento con estos fármacos, la situación internacional actual está caracterizada por la gran variabilidad que existe entre los distintos países, centros asistenciales e incluso dentro de las propias áreas de salud que se dedican al seguimiento de esta terapéutica.<sup>28</sup>

El tiempo de protrombina es el método más ampliamente utilizado para realizar el monitoreo de este tratamiento y medir de forma indirecta su efecto. Dicha prueba de laboratorio fue introducida por *Quick* en 1935.<sup>44</sup>

Sobre la base de que los niveles de hipocoagulabilidad considerados como adecuados varían en dependencia del reactivo tromboplastina utilizado para la realización del tiempo de protrombina, mucho se ha trabajado en la estandarización de dicha prueba tratando de normalizar los resultados obtenidos por diferentes métodos. Con el objetivo de proporcionar una anticoagulación oral más uniforme, segura y efectiva, en 1983<sup>45</sup> se aprobó la adopción de su monitorización utilizando el tiempo de protrombina y expresando el resultado en INR o cociente normalizado internacional:  $INR = \frac{TP \text{ plasma del paciente en segundos}}{TP \text{ plasma control en segundos}}$  valor de ISI.

El ISI es el índice de sensibilidad internacional de las diferentes tromboplastinas utilizadas. El ISI más sensible es de 1 y corresponde a la tromboplastina de referencia internacional. El objetivo de la estandarización del tiempo de



protrombina es que los resultados sean equivalentes entre diferentes laboratorios y no dependan del reactivo utilizado.<sup>41,45,46</sup>

El tiempo en el que el INR se mantiene entre 2,0 y 3,0 es lo que se conoce como tiempo en rango terapéutico<sup>47</sup> y tiene una estrecha relación con la aparición de eventos hemorrágicos o tromboembólicos durante el tratamiento anticoagulante oral. El tiempo en rango terapéutico puede calcularse con diversos métodos reconocidos, ellos son: el método de la interpolación lineal de *Rosendaal* que asume que existe una relación lineal entre dos valores de INR y asigna valores específicos a cada día entre dos INR consecutivos para cada paciente, sin embargo tiene desventajas como que el cálculo es más difícil, no funciona cuando se tienen datos muy separados de INR y los valores extremos pueden alterar los resultados.<sup>40,46,47</sup>

Otro método es el corte transversal de los registros en el que se toman los INRs de todos los pacientes en un punto específico del tiempo y se determina el porcentaje que en ese momento están en el rango, este método aunque simple de calcular solo tiene en consideración un punto del tiempo que puede no representar el manejo a largo plazo de los pacientes. Por último, está la fracción de INR dentro del rango, en el cual se toman todos los INR de todos los pacientes en un periodo de tiempo determinado y se calcula qué porcentaje están en el rango, este método no tiene en consideración la cantidad exacta de días en el rango terapéutico, sin embargo, es fácil de calcular y no está influenciado por INR.<sup>40,46,47</sup>

En la bibliografía consultada aparecen diversas opiniones en cuanto al valor del tiempo en rango terapéutico que se considera adecuado para lograr una buena efectividad del tratamiento anticoagulante oral. Algunos consideran como pobre control cuando el tiempo en rango terapéutico está por debajo de 60 %.<sup>48</sup> Otros afirman que la práctica demuestra el mejor efecto bajo control de la anticoagulación con tiempos dentro del rango terapéutico que varían desde 56,7 a 66,4 %.<sup>49</sup> Por otra parte, se considera como "nivel aceptable de normalidad", el tener niveles óptimos de INR (2,0-3,0) al menos en el 50 % de las citas a las que acudió el paciente en el periodo analizado.<sup>7</sup>

Se estima que en los países desarrollados la población que se encuentra bajo tratamiento es elevada, y se prevé que se produzca un incremento paulatino por encima del 15 % anual en el número de pacientes sujetos a este tratamiento, lo cual está condicionado por el envejecimiento poblacional y el consiguiente incremento de la enfermedad que lo acompaña, así como la demostración del potencial de estos fármacos para prevenir la aparición de complicaciones en diversos trastornos cardiovasculares.<sup>11</sup>

En estos momentos, Cuba cuenta con el 15,8 % de población anciana, cifra que aumentará a 23 % en 2025.<sup>50</sup> Esta transición demográfica conduce a una mayor prevalencia en el país de las enfermedades crónicas que son particularmente comunes en los ancianos, dentro de las que se encuentran las enfermedades vasculares en cualquier lugar del aparato circulatorio (corazón, cerebro, miembros inferiores), las cuales requieren de tratamiento prolongado y complejo, por lo que se considera a este grupo poblacional como más propensos a requerir terapia anticoagulante, la cual forma parte del grupo de los medicamentos dispensados con prescripción.

La prevalencia de factores de riesgo para eventos tromboembólicos se incrementa con la edad. En este contexto el tratamiento a largo plazo con anticoagulantes orales se les niega algunas veces a estos pacientes por temor a un inadecuado control de la anticoagulación y el riesgo de hemorragias.<sup>51,52</sup>

Los beneficios de la terapia anticoagulante oral en la población adulta mayor están demostrados, sin embargo, es este mismo grupo el más vulnerable a presentar efectos adversos. Diversos factores propios de los pacientes ancianos hacen que la terapia con anticoagulantes sea, entre otras, de las más complejas. Entre dichos factores destacan: la alteración de la homeostasis asociada al envejecimiento, caracterizada por un incremento en la actividad plaquetaria, el estasis sanguínea y la degeneración de la pared vascular con disfunción endotelial. Los aspectos fármaco-cinéticos y fármaco-dinámicos relacionados con la absorción, distribución, metabolismo y aclaramiento de drogas antitrombóticas, deben ser considerados cuando se inicie la terapia de anticoagulación. La polifarmacia, fenómeno propio de la población geriátrica, genera un mayor riesgo de efectos adversos por interacciones droga-droga.<sup>6,12</sup>

El adulto mayor tiene una elevada prevalencia de plurienfermedad y en conjunto con la polifarmacia, dificulta el control de anticoagulación. Los ACO necesitan un monitoreo y ajuste de la dosis frecuentemente para mantener su acción terapéutica y para minimizar los eventos hemorrágicos. Este grupo de pacientes es especialmente sensible a los anticoagulantes y pequeños incrementos en la dosis o la introducción o suspensión de fármacos, el uso de hierbas y algunos alimentos pueden causar cambios significativos en el efecto del medicamento. Los ACO tienen interacciones con una amplia variedad de fármacos, la mayoría de estos causan un aumento en el efecto anticoagulante, especialmente en el caso de analgésicos, antiinflamatorios y antibióticos, comúnmente consumidos por el adulto mayor.<sup>4</sup>

Cuba no queda exenta del incremento en el número de personas ancianas que necesitan de este tratamiento, ni de los problemas que se derivan de su control, bien sean los relacionados con la estandarización de la metodología necesaria para una adecuada realización de este, como los que resultan de las complicaciones que generan su uso.<sup>53</sup>

Se ha demostrado la interferencia de diversos factores en el control de los niveles de anticoagulación y en la estabilidad del INR. Factores socioeconómicos, fisiológicos, psicológicos y emocionales, así como la adhesión al tratamiento, la edad, el uso concomitante de otras drogas, comorbilidades, polimorfismos genéticos e ingesta de vitamina K, se han relacionado con inestabilidad en los niveles de hipocoagulabilidad requeridos desde el punto de vista terapéutico.<sup>22,23</sup>

En la literatura se afirma que la no adherencia de los pacientes a la dosis prescrita en el tratamiento con antagonistas de la vitamina K es una de las más importantes causas de inestabilidad.<sup>39</sup> Sin embargo, en un estudio en el cual se incluyeron 156 pacientes crónicamente anticoagulados y en el que se aplicó la prueba de *Morisky Greem* para evaluar la adherencia, no encontraron asociación entre esos factores.<sup>22</sup> No obstante, se debe tener en cuenta que a pesar de ser los métodos indirectos los más utilizados por ser más sencillos de aplicar y por su menor costo, los métodos como la citada prueba tienen la tendencia de sobreestimar la adherencia al tratamiento.<sup>5,54</sup>

El cumplimiento inadecuado de la prescripción facultativa constituye una barrera importante en la calidad del tratamiento anticoagulante oral.<sup>55</sup> Se ha observado que el olvido que afecta a las tareas relacionadas con la memoria prospectiva (habitual o rutinaria), como la toma de medicación, empeora con la edad, en ausencia de un deterioro cognitivo explícito.<sup>4</sup> En un grupo de pacientes estudiados con anticoagulación oral crónica se constató una disminución en los niveles de INR; el 88,9 % omitieron el tratamiento.<sup>56</sup> El incumplimiento puede ocasionar molestias o efectos secundarios propios del tratamiento. En el caso particular de estos

medicamentos el incumplimiento tiene especial importancia, dada la repercusión que una toma inadecuada puede ocasionar en la salud del paciente.<sup>4</sup>

La adherencia probablemente tiene el mayor impacto en la calidad de la anticoagulación.<sup>56</sup> Es por eso que los factores que pueden influir en la adherencia al tratamiento, igualmente pueden determinar variaciones en los niveles de anticoagulación, aunque los resultados pueden variar en dependencia de las características de las poblaciones en estudio. Algunos trabajos reflejan lo anterior. Se ha demostrado asociación entre mejor control del tratamiento anticoagulante oral con la residencia en medio rural y con el apoyo social del paciente, no se ha encontrado relación con las comorbilidades, ni con el nivel educativo.<sup>11</sup> En otro estudio,<sup>22</sup> la estabilidad está relacionada con factores como escolaridad, interacción con otras drogas y comorbilidades, y no se observa ninguna asociación, mientras que los pacientes con menor tiempo de anticoagulación presentan mayor estabilidad que los anticoagulados por más tiempo.

Al respecto se ha expuesto que cuando un tratamiento es corto y sencillo de seguir, el paciente tiene buena adherencia; esta disminuye cuando el tratamiento es prolongado.<sup>57</sup> También se ha determinado que los pacientes son mejores adherentes cuando algún miembro de la familia o amigo les apoya en la toma del tratamiento en su domicilio, aclara sus dudas, lo motiva a tomarlo o le recuerda las tomas.<sup>4,51</sup>

La no adherencia disminuye el beneficio del tratamiento y puede afectar la estimación de su eficacia, por lo que es necesario mejorar la comprensión de la terapéutica por parte del paciente. Lo complejo del manejo del tratamiento anticoagulante oral, el elevado número de actuaciones integrales que se deben realizar para lograr mantener al paciente el mayor tiempo posible en rango terapéutico junto con la motivación a la adherencia al tratamiento, pone de manifiesto la necesidad de instaurar sistemas de seguimiento en los que participen de forma activa los profesionales de la salud encargados del cuidado del paciente.<sup>1</sup>

Como conclusión, consideramos que la mejora de la adherencia terapéutica a los anticoagulantes orales repercutiría en una mejor evolución clínica de los pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández Fleta JL, Acosta Artiles FJ, Pereira Miragaia J. Adherencia terapéutica. Generalidades. Cuad Psiquiatr Comunitaria. 2009 [citado 22 Abr 2014];9(1):9-28. Disponible en: <http://www.aen.es>
2. Martín L, Grau J. La investigación de la adherencia terapéutica como un problema de la psicología de la salud. Psicol Salud. 2004;14(1)89-99.
3. Ramos Morales LE. La adherencia al tratamiento en las enfermedades crónicas. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2015 [citado 4 Sept 2015];16(2): Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol16\\_2\\_15/ang06215.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol16_2_15/ang06215.htm)
4. Castellano-Muñoz P, Miranda-Ruiz A, Sojo-González G, Perea-Milla E, García-Alegria JJ, Santos-Rubio MD. Adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes ancianos tras el alta hospitalaria. Enferm Clin. 2008;18(3):120-6.

5. Buitargo F. Adherencia terapéutica. ¡Qué difícil es cumplir! Aten Primaria. 2011 [citado 26 Abr 2013];43(7): 343-4. Disponible en: <http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/pdf/27/27v43n07a90023817pdf001.pdf>
6. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Ginebra: OMS; 2004.
7. Láinez-Sánchez LA, Villalobos-Masis C. Perfil clínico de los pacientes adultos mayores anticoagulados con warfarina del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. Act méd costarric. 2011 [citado 22 Abr 2014];53(4): 176-81. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v53n4/art04.pdf>
8. Crespillo-García E, Rivas-Ruiz F, Contreras E, Castellano P, Suarez G, Pérez-Trueba E. Conocimientos, percepciones y actitudes que intervienen en la adherencia al tratamiento en pacientes ancianos polimedcados desde una perspectiva cualitativa. Rev Calidad Asistencial. 2013 [citado 14 May 2013];28(1): 56-62. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/revista-calidad-asistencial-256/conocimientos-percepciones-actitudes-que-intervienen-adherencia-al-90187771-originales-2013>
9. Salina E, Nava MG. Adherencia Terapéutica. Enf Neurol. 2012 [citado 22 Abr 2013];11(2): 102-4. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/enfneu/ene2012/ene122i.pdf>
10. Dilla T, Valladarez A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. Aten Primaria. 2009 [citado 18 Abr 2013];41(6): 342-8. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/atencion-primaria-27/adherencia-persistencia-terapeutica-causas-consecuencias-estrategias-mejora-13139004-series-2009>
11. Rivas A, Veiga A, Díaz G J, Portuburu M, Valiño MD, Casado I, et al. Factores relacionados con el control de la terapia anticoagulante oral. Cad Aten Primaria. 2010 [citado 19 Abr 2013];17: 97-100. Disponible en: [http://www.agamfec.com/pdf/CADERNOS/VOL17/vol\\_2/orixinais\\_02\\_vol17\\_n2.pdf](http://www.agamfec.com/pdf/CADERNOS/VOL17/vol_2/orixinais_02_vol17_n2.pdf)
12. Murray NP, Meroni E, Cárdenas MM, Cea P. La edad como factor determinante en la decisión para utilizar la terapia de anticoagulación oral: una auditoría de gestión clínica. Rev Chil Cardiol. 2009;28: 363-8.
13. Martín Alfonso L. Repercusiones para la salud pública de la adherencia terapéutica deficiente. Rev Cubana Salud Pública. 2006 [citado 19 Sept 2015];32(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662006000300013&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662006000300013&lng=es)
14. Acosta Artiles FJ, Hernández Fleita JL, Pereira Miragaia J. Métodos de evaluación de Adherencia. Cuad Psiquiatr Comunitaria. 2009 [citado 19 Sept 2015];9(1): 79-94. Disponible en: <http://www.aen.es>
15. Nogués X, Sorli ML, Villar GJ. Instrumentos de medida de adherencia al tratamiento. An Med Interna. 2007 [citado 14 May 2014];24(3): 138-41. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v24n3/revision1.pdf>
16. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Medical Care. 1986 [cited 2015 May 14];24(1): 67-74. Available from:

[http://bcsrc.jhmi.edu/courses/c34066001/Morisky\\_Velocity%20of%20self-reported%20measure%20article\\_1986.pdf](http://bcsrc.jhmi.edu/courses/c34066001/Morisky_Velocity%20of%20self-reported%20measure%20article_1986.pdf)

17. Val Jiménez A, Amorós G, Martínez P, Fernández ML, León M. Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test Morisky y Green. *Aten Primaria*. 1992;10:767-70.

18. Pineiro F, Gil V, Donis M, Orozco D, Pastor R, Merino J. Validez de seis métodos indirectos para valorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico en la hipertensión arterial. *Aten Primaria*. 1997;19:372-5.

19. Shalansky SJ, Levy AR, Ignaszewski AP. Self-reported Morisky score for identifying non adherence with cardiovascular medications. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1363-8.

20. Corless IB, Kirksey KM, Kemppainen J, Nicholas PK, McGibbon C, Davis SM, et al. Lipodystrophy-associated symptoms and medication adherence in HIV/AIDS. *AIDS Patient Care STDS*. 2005;19:577-86.

21. Pratt RJ, Robinson N, Loveday HP, Pellowe CM, Franks PJ, Hankins M, et al. Adherence to antiretroviral therapy: appropriate use of self-reporting in clinical practice. *HIV Clin Trials*. 2001;2:146-59.

22. Wahast C, Badin G, Ferreira M C, Rejane E. Adhesión Farmacológica al anticoagulante oral y factores que influyen en la estabilidad del índice de estandarización internacional. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2011 [citado 14 May 2015];19(1):8-15. Disponible en: [http://www.scielo.br/pdf/rlae/v19n1/es\\_04.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v19n1/es_04.pdf)

23. Giachini F, Nogueira E, Luz T, Lunelli R. Anticoagulante oral implicaciones para control adecuado. *Arq Bras Cardiol*. 2009 [citado 19 Abr 2014];93(5):538-42. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v93n5/a17v93n5.pdf>

24. Pantaleón O. Anticoagulación Oral. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*. 2001 [citado 14 May 2015];2(2):149-55. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol2\\_2\\_01/ang12201.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol2_2_01/ang12201.pdf)

25. Castro I, Chávez AM, de los Ríos M, Dennis R, Franco J, Gómez CC, et al. Anticoagulación. Bogotá, D. C.: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2005.

26. Santos Y. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*. 2013 [citado 14 May 2015];14(sup). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol14\\_sup\\_13/ang0313sup.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol14_sup_13/ang0313sup.htm)

27. Suárez C, Ruiz-Giménez N. Anticoagulación preventiva: ejemplo de análisis riesgo-beneficio. *Rev Clin Esp*. 2009 [citado 14 May 2015];209(4):157-9. Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/65/65v209n04a13136727pdf001.pdf>

28. Pantaleón O, Triana ME, Garrido MJ, Alonso M, Sánchez T. Estado actual en Cuba del control del tratamiento con anticoagulantes orales. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*. 2011 [citado 26 Abr 2015];12(1). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol12\\_01\\_11/ang05111.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol12_01_11/ang05111.htm)

29. Pantaleón O. Tratamiento a largo plazo de la trombosis venosa profunda. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2013 [citado 26 Abr 2014];14(supl). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol14\\_sup\\_13/ang0813sup.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol14_sup_13/ang0813sup.htm)
30. Puentes IC , Barnés JA. Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2013 [citado 19 Abr 2013];14(sup). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol14\\_sup\\_13/ang0213sup.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol14_sup_13/ang0213sup.htm)
31. Abad J, Llau J, Rocha E. Overview of venous thromboembolism. Drugs. [Internet]. 2010 [cited 2013 May 14]; 70(2): 3-10. Available from: <http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=952a0734-3574-42ca-b3c6-417ecaa5d764%40sessionmgr11&vid=2&hid=11>
32. Ho KM, Litton E. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized elderly patients: Time to consider a 'MUST' strategy. J Geriatr Cardiol. 2011 [cited 18 Mar 2014]; 8(2): 114-20. Available from: [http://www.jgc301.com/ch/reader/view\\_abstract.aspx?](http://www.jgc301.com/ch/reader/view_abstract.aspx?)
33. Gallardo UJ, Seuc AH, Zangronis L, Rubio Y, Puentes I, López L, et al. Impacto de la mortalidad por enfermedades vasculares periféricas, Cuba 2000. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2005 [citado 30 May 2015]; 6(1). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol6\\_1\\_05/ang01105.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol6_1_05/ang01105.pdf)
34. Pantaleón OS, Amaro J, Rodríguez L, Pérez D, Chirino L, Borrás M. Valoración clínica preliminar de Nadroparina Cálcica inyectable. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2012 [citado 22 Abr 2013]; 13(2). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol13\\_2\\_12/ang09212.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol13_2_12/ang09212.htm)
35. Tienan Zhu T, Martínez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: Risk factors for recurrence. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009 [cited 2013 Abr 22]; 29: 298-310. Available from: <http://atvb.ahajournals.org/cgi/content/full/29/3/298>
36. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. 8th ed. Chest. 2008 [cited 2014 Abr 22]; 133: 454S–545S. Available from: <http://publications.chestnet.org/pdfAccess.ashx?url=%2Fdata%2FJournals%2FCHEST%2F22073%2F454S.pdf>
37. Key NS, Kasthuri RS. Current treatment of venous thromboembolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010 [cited 2014 Abr 22]; 30: 372-5. Available from: <http://atvb.ahajournals.org/cgi/content/full/30/3/372>
38. Gallagher AM, de Vries F, Plumb JM, Haß B, Clemens A, van Staa T. Quality of INR control and outcomes following venous thromboembolism. Clin Appl Thromb Hemost. 2012 [cited 2014 Nov 12]; 18(4): 370-8. Available from: <http://cat.sagepub.com/content/18/4/370.full.pdf+html>
39. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti P. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. Chest. 2012 [cited 2014 Dic 12]; 141(2)(Suppl): e44S–e88S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278051/pdf/112292.pdf>
40. Taboada LB, Silva LE, Montenegro AC. Beneficios de la clínica de anticoagulación. Acta Med Colomb. 2013 [citado 22 Dic 2014]; 38(4): 239-43. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v38n4/v38n4a10.pdf>



41. Isaza C, Henao J, Beltrán L. Resistencia y sensibilidad a la warfarina. Investigac Andinas. 2010 [citado 22 Abr 2013];20(12):30-40. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=239016509004>
42. Quesada O, Zamora AD. Algunas interacciones y efectos secundarios de fármacos. Actualización médica periódica. 2011 [citado 19 Abr 2013];125:5-7. Disponible en: <http://www.ampmd.com/main.cfm?e=130>
43. Jacobs LG. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. *Cardiol Clin* 2008 [cited 2014 Oct 24];26:157-67. Available from: [http://ac.els-cdn.com/S0733865107001488/1-s2.0S0733865107001488main.pdf?\\_tid=f3e1025e-c41b-11e3-aa6e00000aacb35d&acdnat=1397511188\\_7989f7c24a9309f1bd249e0e199c962f](http://ac.els-cdn.com/S0733865107001488/1-s2.0S0733865107001488main.pdf?_tid=f3e1025e-c41b-11e3-aa6e00000aacb35d&acdnat=1397511188_7989f7c24a9309f1bd249e0e199c962f)
44. Quick AJ. The prothrombine time in haemophilia and in obstructive jaundice. *J Biol Chem*. 1935;109:73-4.
45. World Health Organization. Technical report. Requirements for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy. Serie N° 687. 1983:93-9.
46. Durán C, Rodríguez C, Tato F, Alonso N, Lado FL. Anticoagulación oral. *An Med Interna*. 2003;20(7):377-84.
47. Alania EM, Vázquez E, García-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. *Cardiocre*. 2013 [citado 26 Feb 2014];48(4):158-61. Disponible en: [http://ac.els-cdn.com/S1889898X12000953/1-s2.0-S1889898X12000953-main.pdf?\\_tid=6ee969d0-bcc6-11e3-9ffa-00000aacb361&acdnat=1396704804\\_c1997de2494339b4797591a4e2ee3ede](http://ac.els-cdn.com/S1889898X12000953/1-s2.0-S1889898X12000953-main.pdf?_tid=6ee969d0-bcc6-11e3-9ffa-00000aacb361&acdnat=1396704804_c1997de2494339b4797591a4e2ee3ede)
48. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control. Results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007 [cited 2013 Feb 12];167:239-45. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=411636>
49. Gouin-Thibault I, Levy C, Pautas E, Cambus JP, Drouet L, Mahe I, et al. Anticoagulation control in hospitalized elderly patients on warfarin. *J Am Geriatr Soc*2010 [cited 2013 Abr 19];58(2):242-7. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.15325415.2009.02675.x/pdf>
50. Romero AJ. Asistencia clínica al adulto mayor. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012.
51. Lamego de Barros G, Carvalho D, Aparecido R, Vieira M. Quality of management of oral anticoagulation as assessed by time in therapeutic in range in elderly and younger patients with low mean years of formal education: a prospective cohort study. *Age ageing*. 2011 [cited 2014 Feb 18];40:375-81. Available from: <http://ageing.oxfordjournals.org/content/40/3/375.full.pdf+html>
52. Robert-Ebadi H, Righini M. Anticoagulation in the elderly. *Pharmaceuticals*. 2010 [cited 2014 Abr 14];3:3543-69. Available from: <http://www.mdpi.com/1424-8247/3/12/3543>



53. Pantaleón Bernal OS, Triana Mantilla ME, Aldama Figueroa A, Valdés Naranjo Y. Control del tratamiento anticoagulante oral en población geriátrica con enfermedad tromboembólica venosa. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2015 [citado 14 Abr 2014]; 16(1): 44-53. Disponible en:

<http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v16n1/ang07115.pdf>

54. Márquez E. Métodos de medida del cumplimiento terapéutico. Cumplimiento terapéutico en la HTA. Actualizaciones. 2004 [citado 21 Dic 2013]; 1(1):5-6. Disponible en: <http://www.seh-lilha.org/cumplimien/algoritmo1.pdf>

55. Clark NP. Frequency of monitoring, non-adherence, and other topics dear to an anticoagulation clinic provider. J Thromb Thrombolysis. 2013 [cited 2014 Jan 14]; 35: 320–4. Available from:

[http://download.springer.com/static/pdf/173/art%253A10.1007%252Fs11239-013-0887-y.pdf?auth66=1400189791\\_34dbb055784f0577aeb5ebbe40d84be4&ext=.pdf](http://download.springer.com/static/pdf/173/art%253A10.1007%252Fs11239-013-0887-y.pdf?auth66=1400189791_34dbb055784f0577aeb5ebbe40d84be4&ext=.pdf)

56. Flores AL. Factores que modifican el índice internacional ajustado en los pacientes con anticoagulación oral. Rev Mex Cardiología. 2008 [citado 20 Nov 2013]; 16(1): 11-9. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/enfe/en-2009/en091b.pdf>

57. Peralta ML, Carbajal P. Adherencia al tratamiento. Rev Cent Dermatol Pascua. 2008 [citado 19 Oct 2013]; 17(3):84-8. Disponible en:

<http://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2008/cd083b.pdf>

Recibido: 1ro. de septiembre de 2015.

Aprobado: 14 de septiembre de 2015.

*Olga Silvia Pantaleón Bernal.* Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular.  
Calzada del Cerro 1551 esquina a Domínguez. La Habana, Cuba.  
Dirección electrónica: [opantal@infomed.sld.cu](mailto:opantal@infomed.sld.cu)