



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA
SALUD “ DR. ENRIQUE ORTEGA
MOREIRA ”**

**Nivel de adherencia al tratamiento con
Warfarina en pacientes con enfermedad
cardiovascular establecida de
Guayaquil, Ecuador**

Artículo presentado como requisito para la obtención del título:

Médico general.

Por el estudiante:

Cobeña Guerrero Diego Enrique

Bajo la dirección de:

Peñaherrera Patiño Carlos Ernesto

**Universidad Espíritu Santo
Carrera de Medicina
Samborondón – Ecuador
Septiembre de 2023**

NIVEL DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON WARFARINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA DE GUAYAQUIL, ECUADOR.

Cobeña Guerrero Diego Enrique¹
Peñaherrera Patiño Carlos Ernesto²

¹ Universidad de Especialidades Espíritu Santo UEES, Samborondón, Guayas, Ecuador.

² Universidad de Especialidades Espíritu Santo UEES, Samborondón, Guayas, Ecuador.

Fechas · Dates

Recibido: 01/08/2023

Revisado: 08/09/2023

Aprobado: 25/09/2023

Resumen.

La Warfarina es un fármaco de uso frecuente en Ecuador para el tratamiento de diferentes patologías cardiovasculares, principalmente la fibrilación auricular y las patologías valvulares. Sin embargo, no existen estudios sobre el nivel de adherencia farmacológica y los factores asociados a los diferentes niveles de adherencia a este fármaco. Nuestro estudio tuvo el objetivo de determinar el nivel de adherencia farmacológica a la Warfarina en los pacientes con enfermedad cardiovascular mediante el cuestionario Morisky-Green 4, además de obtención de datos sociodemográficos y clínicos para identificar asociaciones en diferentes niveles de adherencia. Se incluyeron 102 pacientes en nuestro análisis, y de esta muestra se estimó que la población poseía un nivel de adherencia mediano ($p < 0.001$). Se determinó que los factores asociados con nivel de adherencia alto eran estado civil casado/a ($p < 0.05$) y tener trabajo ($p < 0.014$), mientras que el nivel bajo de adherencia se asoció a problemas económicos ($p < 0.000$), olvidar tomar la medicina ($p < 0.000$), estado civil soltero o viudo ($p < 0.05$), sexo masculino ($p < 0.016$) y no tener trabajo ($p < 0.014$). El último registro de Índice Internacional Normalizado no se asoció significativamente al nivel de adherencia ($p = 0.356$).

Palabras clave: Warfarina, enfermedad cardiovascular, fibrilación auricular, patología valvular, adherencia farmacológica, Morisky-Green 4, MMAS-4, asociación, factores asociados, INR.

Abstract.

Warfarin is a commonly used drug in Ecuador for the treatment of various cardiovascular conditions, mainly atrial fibrillation and valvular pathologies. However, there are no studies on the level of pharmacological adherence and the factors associated with different levels of adherence to this drug. Our study aimed to determine the level of pharmacological adherence to warfarin in patients with cardiovascular disease using the Morisky-Green 4 questionnaire, in addition to collecting sociodemographic and clinical data to identify associations at different levels of adherence. A total of 102 patients were included in the analysis, and from this sample it was estimated that our population had a moderate level of adherence ($p < 0.001$). It was determined that factors associated with high levels of adherence were being married ($p < 0.05$) and having employment ($p < 0.014$),

while low adherence was associated with economic problems ($p < 0.000$), forgetting to take the medication ($p < 0.000$), being single or widowed ($p < 0.05$), being male ($p < 0.016$) and being unemployed ($p < 0.014$). The latest International Normalized Ratio reading was not significantly associated with the level of adherence ($p = 0.356$).

Key Words: Warfarin, cardiovascular disease, atrial fibrillation, valvular disease, pharmacological adherence, Morisky-Green 4, MMAS-4, association, associated factors, INR.

1. Introducción.

La Warfarina es una droga antagonista de la vitamina K, familia de drogas también conocidas como cumarínicos debido a la presencia de cumarina en su estructura molecular, compuesto derivado de la familia de benzopironas (1). Farmacológicamente inhibe a la enzima “vitamina K epóxido reductasa”, bloqueando así la reducción de la vitamina K, compuesto esencial como cofactor para la carboxilación y activación de los factores de coagulación dependientes de la misma, es decir los factores II, VII, IX y X (2). Desde el punto de vista terapéutico la Warfarina se utiliza para reducir el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular, cirugías de reemplazo valvular cardíaca, accidente cerebrovascular y otros cuadros de tromboembolismo (trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar) (1) y su uso conlleva varias ventajas con respecto a otros anticoagulantes, como lo son el bajo costo, gran cantidad de evidencia con respecto a seguridad y eficacia, y fácil reversión de anticoagulación (3–5). A pesar de estas ventajas, uno de los problemas principales se debe a que los pacientes que usan Warfarina deben ser monitoreados constantemente debido a que el fármaco tiene un rango terapéutico muy estrecho, para lo cual se utiliza el índice normalizado internacional (INR), una prueba serológica que compara los tiempos de protrombina (TP) de los pacientes contra TP estandarizados internacionales, para así guiar el tratamiento y evitar complicaciones de sangrado o tromboembolismo, y en base a la condición clínica del paciente el rango terapéutico de INR varía, pero se considera un rango terapéutico adecuado entre 2 a 3.5 en la mayoría de pacientes que reciben anticoagulación oral (6). El mantenimiento de un INR dentro del rango terapéutico para los pacientes anticoagulados con Warfarina depende de muchos factores, pero uno de los más importantes es la adherencia terapéutica (7). La adherencia farmacológica tiene un impacto significativo con respecto a los resultados clínicos en los pacientes que requieren de anticoagulación: un metaanálisis realizado por Ozaki et. al. (2020) recopiló datos de 48 estudios observacionales de adherencia farmacológica a anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular, y determinó que un tercio de los pacientes mantenían niveles de adherencia subóptima, y en este grupo había un riesgo incrementado de sufrir eventos cerebrovasculares (RR 1.39, IC 95% 1.06-1.81) (8); y en otra revisión sistemática por Ababneh et. al. (2021) de estudios de adherencia de pacientes con fibrilación auricular, determinó que mantener adherencia a la Warfarina y otros anticoagulantes orales se relacionaba con buen control de los niveles de TP, INR y tiempo en rango terapéutico (TRT), sobre todo cuando los centros de salud incentivan a los pacientes a mantener la adherencia farmacológica (7). Los estudios previos señalan a la adherencia farmacológica como factor importante para un buen manejo de la terapia con Warfarina, fármaco de uso muy frecuente en Ecuador, a pesar de esto, no hay mucha evidencia respecto a este tema en el país y hasta la fecha de este estudio se ha logrado identificar solamente una publicación sobre adherencia farmacológica a la Warfarina en Ecuador,

publicado por Aguilar y Arrizaga en Cuenca, Azuay (2018) el cual determinó que la población presentaba en su mayoría un nivel de adherencia alto a la Warfarina (61%, 137 total) (9), pero hacen falta muchos más estudios para poder estimar la adherencia a nivel nacional además de regional para la Costa, y la provincia del Guayas posee un gran grupo de pacientes con patologías cardiovasculares importantes, reportando en el último registro de defunciones del año 2019: 78 pacientes fallecidos por diferentes arritmias, 3300 por enfermedades isquémicas cardíacas y 1271 por accidentes cerebrovasculares de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Censo Ecuatoriano (INEC) (10), brindando una población susceptible cuyo nivel de adherencia debería ser estudiado junto con variables que podrían afectarlos, para poder beneficiarse al identificar los problemas asociados a un nivel bajo de adherencia y así generar estrategias clínicas que permitan mejorar la adherencia, disminuir eventos adversos asociados a controles inadecuados de INR y mejorar en general los resultados clínicos de los pacientes. Dado esto, el objetivo principal de este estudio fue el de determinar la adherencia al tratamiento farmacológico con Warfarina en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida de la ciudad de Guayaquil, provincia del Guayas, basándose en determinar de frecuencia de indicación de Warfarina en pacientes con distintas enfermedades para las cuales está indicada la droga, determinar de los últimos valores de INR para asociar adherencia, además de identificar los factores asociados a los cambios en la adherencia farmacológica de los pacientes.

2. Materiales y metodología

Se realizó un estudio observacional y transversal basado en la unidad de salud “Hospital Luis Vernaza” de la ciudad de Guayaquil, provincia del Guayas, Ecuador. Este hospital es una unidad de salud de nivel terciario y de carácter privado, con prestaciones de salud públicas al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS), brindando atención mediante varios servicios, siendo el de relevancia para este estudio el de Cardiología. Se consideró como población a todos los pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas y que usen Warfarina que asisten al Hospital Luis Vernaza de Guayaquil, y la muestra se obtuvo a conveniencia, mediante la selección de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión del estudio en las diferentes áreas del servicio. Para iniciar el estudio se solicitaron todos los permisos a la jefatura de Docencia, se firmó un acta de confidencialidad, además de solicitar conjuntos de datos y acceso a información de los pacientes al jefe de servicio del área de Cardiología. Este servicio atiende pacientes que en varios casos se les indica recibir Warfarina, por lo que era de interés identificarlos tanto en consulta externa, hospitalización, así como aquellos con hospitalizaciones previas (mediante los registros clínicos) para comunicarse con los mismos e incluirlos en el estudio. Para poder seleccionar a los pacientes, se requería que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: ser mayores de 18 años, que continúen el tratamiento de Warfarina al momento de la entrevista y que tuvieran una enfermedad cardiovascular diagnosticada. Todos los pacientes que los cumplieran fueron contactados, encuestados por el investigador principal y se obtuvieron registros de sus respuestas. Antes de iniciar la entrevista, a los pacientes se les preguntó si estaban de acuerdo o no en participar en el estudio y fueron informados de que si accedían a participar, sus datos iban a ser manejados de forma anónima y con total confidencialidad. Si no estaban de acuerdo en participar, la encuesta no continuaba más. Para poder trabajar con la mayor cantidad de datos completos posibles, se consideró como criterio de exclusión: no estar de acuerdo con

iniciar la encuesta o no tener la entrevista completa. Todos los datos registrados, una vez agregados en la base de datos, fueron codificados de manera alfanumérica para mantener la confidencialidad de los datos.

Para la determinación del nivel de adherencia farmacológica, se utilizó la Escala de Adherencia a la Medicación de Morisky y Green 4 (MMAS-4) (Apéndice 1), desarrollada inicialmente por Morisky et. al. como una escala para identificar adherencia a los fármacos antihipertensivos en base a cuatro preguntas de respuesta dicotómica y de fácil comprensión para los pacientes, que brinda un resultado numérico de 0 a 4, interpretándose un valor de 4 como nivel de adherencia alta; 3 o 2 nivel de adherencia moderada y menos de 2 como nivel de adherencia baja al tratamiento; Morisky determinó que mientras mayor era el nivel de adherencia, los pacientes tenían de forma lineal y progresiva una mayor probabilidad de tener niveles de control óptimo de presión arterial al seguimiento, y que aquellos pacientes con nivel de adherencia alto eran significativamente más probables de tener controlada su presión arterial, comparado con los que tenían adherencia baja ($r=0.58$, $p<0.01$) (11). Para este estudio se utilizó la versión en español, validada y traducida por Val Jiménez et. al. con el objetivo de su utilización en este idioma y en pacientes con patologías cardiovasculares (12).

También se obtuvo el último valor de INR de los pacientes, el cual de acuerdo con Koya et. al. (2019) puede ser utilizado como un identificador indirecto de la adherencia al tratamiento con Warfarina si se encuentra dentro del rango terapéutico estipulado (13). Para este estudio, se consideró como óptimo el rango de INR entre 2-3.5 (6). Idealmente se podría utilizar el método de Rosendaal para la identificación del TRT, el cual se basa en la recopilación de varios valores previos de INR, sus fechas y la diferencia de tiempo entre tomas de cada uno, para realizar una interpolación lineal y determinar cuánto tiempo el paciente se encontró en su propio valor de INR adecuado, es decir, dentro de rango terapéutico, teniendo una mejor y más precisa determinación del nivel de INR del paciente y su relación con la adherencia al tratamiento (14), pero por constricciones económicas y de tiempo, no fueron posibles en este estudio y se prefirió el último registro de INR.

Las variables de interés para el estudio que fueron obtenidas mediante la entrevista o por registros clínicos fueron: edad, sexo, estado civil, situación laboral, enfermedad cardiovascular diagnosticada, el valor de INR, el resultado de cada una de las preguntas de la encuesta MMAS-4 y el nivel de adherencia determinado por el resultado de MMAS-4. Además a los participantes se les ofreció una selección de variables asociadas con disminución de la adherencia farmacológica para que seleccionen la que más se relacione con ellos (9), y fueron incluidas como variables de estudio. Para las variables nominales y ordinales se obtuvieron frecuencias y porcentajes, mientras que se obtuvieron datos de estadística descriptiva para las variables cuantitativas.

Para identificar asociaciones de variables dentro de los diferentes grupos de nivel de adherencia, se aplicó la prueba estadística de Chi-cuadrado de Pearson y para determinación de distribuciones en las variables cuantitativas se utilizó la prueba estadística de Kruskal-Wallis, considerando un nivel de confianza del 95% y un valor p menor a 0.05 como estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos de este estudio se realizaron mediante la herramienta SPSS Statistics 22 de IBM.

3. Resultados

3.1. Selección de pacientes

Se identificaron 121 pacientes potenciales para el estudio que cumplían los criterios de inclusión, pero 19 de estos pacientes fueron excluidos ya que no se logró contactar con los mismos, no completaron la entrevista o no aceptaron tomarla principalmente por encontrarse ocupados para responder en el momento o falta de intención de participar, dejando 102 pacientes adecuados para proseguir el estudio.

3.2. Datos sociodemográficos y clínicos.

De estos 102 pacientes, se obtuvo una media de edad de 57 años con una desviación estándar de ± 13.97 , con un mínimo de 18 años y un máximo de 87 años. La media de INR fue de 1.85 con una desviación estándar de ± 0.93 (Tabla 1). Respecto a las características sociodemográficas de los pacientes se pudo determinar que 62 (60.8%) de los pacientes eran de sexo masculino; 59 (57.8%) eran casados y el restante se dividía entre las diferentes categorías de estado civil; 54 pacientes tenían trabajo fijo (19.6%) o trabajaban de forma ambulante y sin contrato fijo (33.3%), los restantes (47.1%) no tenían trabajo. Finalmente, se determinó que el 93.1% de pacientes del estudio, tenían enfermedad o reemplazo valvulares como su patología de base para el uso de Warfarina, siendo esta patología la de mayor frecuencia para administración de Warfarina (Tabla 2).

<i>VARIABLES CUANTITATIVAS</i>			
<i>DESCRIPTIVOS</i>		EDAD	INR
N	Válido	102	102
	Perdidos	0	0
Media		57.3333	1.8576
Mediana		59.0000	1.6000
Moda		66.00	1.06
Desviación estándar		13.97546	.93269
Mínimo		18.00	.91
Máximo		87.00	6.40

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de variables cuantitativas.

			<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
<i>Sexo</i>	Válido	Masculino	62	60.8	60.8
		Femenino	40	39.2	100.0
		Total	102	100.0	
<i>Estado Civil</i>	Válido	Casado/a	59	57.8	57.8
		Soltero/a	25	24.5	82.4
		Viudo/a	7	6.9	89.2
		Divorciado/a	8	7.8	97.1
		Union Libre	3	2.9	100.0
		Total	102	100.0	
<i>Situacion laboral</i>	Válido	Trabajo Fijo	20	19.6	19.6
		Trabajo sin contrato fijo	34	33.3	52.9
		No trabajo	48	47.1	100.0
		Total	102	100.0	
<i>Enfermedad diagnosticada para usar Warfarina</i>	Válido	Fibrilacion auricular	4	3.9	3.9
		Flutter auricular	1	1.0	4.9
		Infarto agudo de miocardio	2	2.0	6.9
		Patologia valvular	95	93.1	100.0
		Total	102	100.0	

Tabla 2. Frecuencias y porcentajes de variables cualitativas (datos sociodemográficos).

3.3. Resultados de la prueba de Morisky-Green 4.

De las cuatro preguntas del cuestionario se obtuvieron los siguientes datos en cada pregunta, considerando los porcentajes de los resultados correctos en cada pregunta: en la primera pregunta, el 83.3% de los participantes respondieron NO; en la segunda pregunta, el 82.4% de participantes respondieron SI; en la tercera pregunta el 78.4% respondió NO; y finalmente en la cuarta pregunta, 62.7% de pacientes respondieron NO (Gráfico 1). Con los resultados del cuestionario, se pudo determinar que en el grupo de estudio, un 46.1% de pacientes presentaban un nivel de adherencia medio, siendo este el resultado más frecuente en el grupo, mientras que un 43.1% de los pacientes tenía una adherencia alta, y 10.8% refería una adherencia baja. Los resultados del total de la prueba de Morisky-Green 4 de los pacientes se encuentran en el Gráfico 2.

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de INR entre los diferentes grupos de adherencia por Morisky-Green 4 ($p=0.356$) determinado mediante la prueba de Kruskal-Wallis (Gráfico 3). El 65.9% de pacientes con un nivel de adherencia alto tenían un valor de INR fuera del rango adecuado, de la misma forma que el 81.8% de pacientes con nivel de adherencia baja, pero esta asociación no era estadísticamente significativa ($p=0.586$).

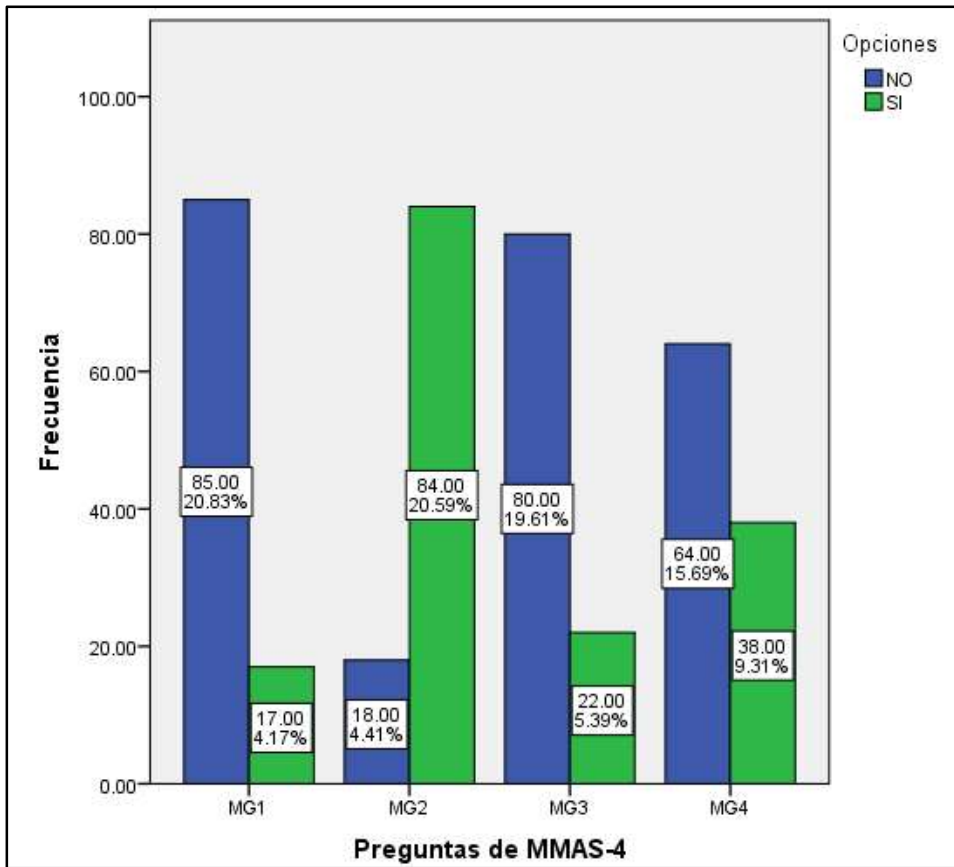


Gráfico 1. Respuestas de preguntas de MMAS-4. Consultar Apéndice 1 para preguntas completas del cuestionario.

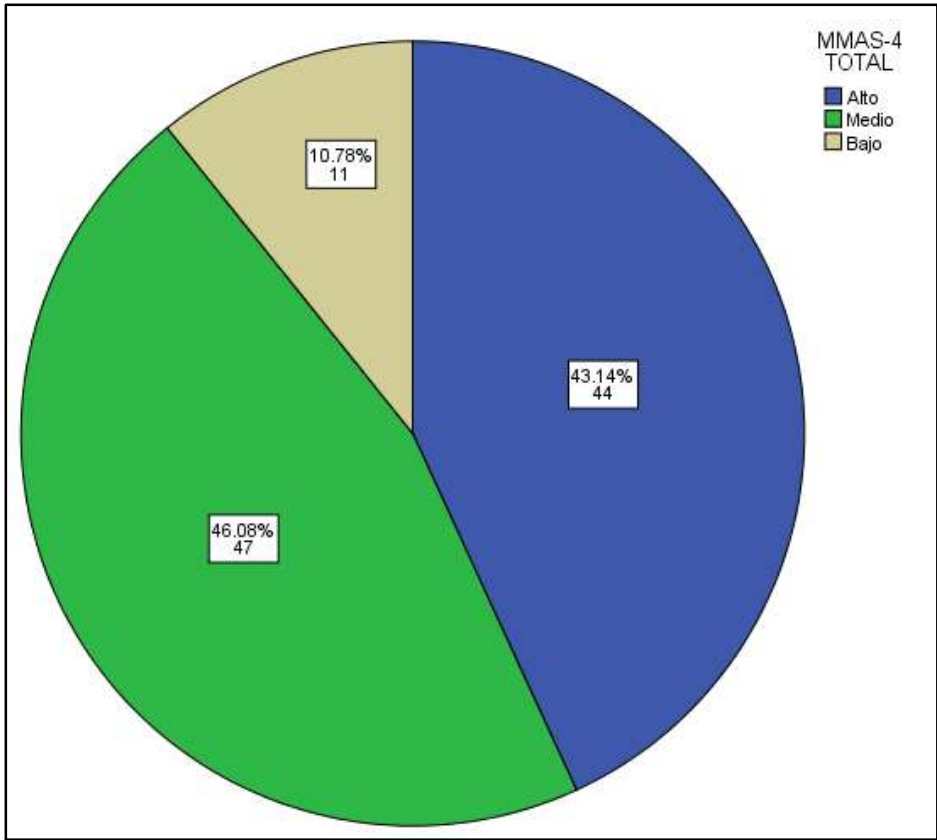


Gráfico 2. Total obtenido de niveles de adherencia en base a MMAS-4.

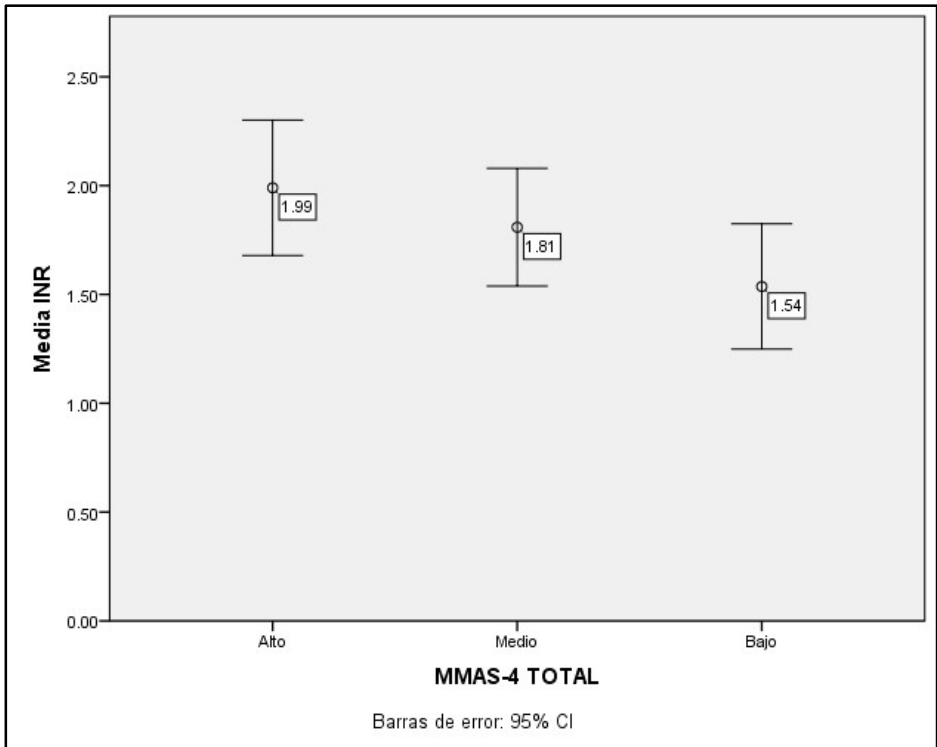


Gráfico 3. Barras de error representativas de la distribución de último INR dentro de los niveles de adherencia.

3.4. Factores asociados a nivel de adherencia por Morisky-Green 4.

A los pacientes se les preguntó cuáles factores ellos consideraban que afectan su relación con la Warfarina en diferentes aspectos (económicos, sociales, personales, etc.) o si no presentaban ningún problema con la medicación, y de estas un 61.8% de los pacientes indicaron no relacionarse con ningún problema con la medicina, aunque cabe recalcar que de este grupo el 65.1% tenían un nivel de adherencia alta por MMAS-4, y ninguno de estos tenía adherencia baja. En los pacientes con adherencia media, un 46.8% de los pacientes refieren no tener ningún problema, pero un 31.9% refería como problema los motivos económicos. En los pacientes con adherencia baja, los problemas más referidos fueron los motivos económicos (45.5%) seguido de olvidar tomar la medicina completamente (36.4%). Estas asociaciones entre variables eran estadísticamente significativas de acuerdo con la prueba de Chi-Cuadrado de Pearson ($p < 0.000$) (Tabla 3). Los pacientes de sexo masculino representaban un 59.1% de los pacientes con adherencia alta, pero también el 100% de los pacientes con baja adherencia; el sexo femenino se asociaba en su mayoría con adherencia media (46.8%) ($p = 0.016$). El estado civil casado/a se asociaba significativamente con un nivel alto de adherencia (86.4%), mientras que los pacientes solteros y viudos representaban el 91% de pacientes con adherencia baja, aunque la frecuencia era de sólo 10 pacientes ($p < 0.05$) (Tabla 4). Finalmente, tener un trabajo fijo o no fijo se asociaba con alta adherencia (70.4%), mientras que la falta de trabajo se asociaba con bajo nivel de adherencia (72.7%) ($p = 0.014$). A continuación, se muestran las tablas cruzadas de las variables con mayor cantidad de opciones.

FACTORES ASOCIADOS*MMAS-4 TOTAL tabulación cruzada						
			MMAS-4 TOTAL			Total
			Alto	Medio	Bajo	
FACTORES ASOCIADOS	Problemas económicos	Recuento	0	15	5	20
		% dentro de FACTORES ASOCIADOS	0.0%	75.0%	25.0%	100.0%
		% dentro de MMAS-4 TOTAL	0.0%	31.9%	45.5%	19.6%
	Cambios en dosis	Recuento	2	0	0	2
		% dentro de FACTORES ASOCIADOS	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
		% dentro de MMAS-4 TOTAL	4.5%	0.0%	0.0%	2.0%
	Efectos adversos intolerables	Recuento	1	4	2	7
		% dentro de FACTORES ASOCIADOS	14.3%	57.1%	28.6%	100.0%
		% dentro de MMAS-4 TOTAL	2.3%	8.5%	18.2%	6.9%
	Olvido tomarlas	Recuento	0	6	4	10
		% dentro de FACTORES ASOCIADOS	0.0%	60.0%	40.0%	100.0%
		% dentro de MMAS-4 TOTAL	0.0%	12.8%	36.4%	9.8%
Ninguno	Recuento	41	22	0	63	
	% dentro de FACTORES ASOCIADOS	65.1%	34.9%	0.0%	100.0%	
	% dentro de MMAS-4 TOTAL	93.2%	46.8%	0.0%	61.8%	
Total	Recuento	44	47	11	102	
	% dentro de FACTORES ASOCIADOS	43.1%	46.1%	10.8%	100.0%	
	% dentro de MMAS-4 TOTAL	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
		Valor	gl	Sig. asintótica		
Prueba Chi-Cuadrado de Pearson		50.409	8	0.000		

Tabla 3. Tabla cruzada de factores asociados y valor total de MMAS-4 junto a prueba de Chi-Cuadrado.

EST CIVIL*MMAS-4 TOTAL tabulación cruzada						
		MMAS-4 TOTAL			Total	
		Alto	Medio	Bajo		
EST CML	Casado/a	Recuento	38	20	1	59
		% dentro de EST CML	64.4%	33.9%	1.7%	100.0%
		% dentro de MMAS-4 TOTAL	86.4%	42.6%	9.1%	57.8%
	Soltero/a	Recuento	3	17	5	25
		% dentro de EST CML	12.0%	68.0%	20.0%	100.0%
		% dentro de MMAS-4 TOTAL	6.8%	36.2%	45.5%	24.5%
	Viudo/a	Recuento	1	1	5	7
		% dentro de EST CML	14.3%	14.3%	71.4%	100.0%
		% dentro de MMAS-4 TOTAL	2.3%	2.1%	45.5%	6.9%
	Divorciado/a	Recuento	2	6	0	8
		% dentro de EST CML	25.0%	75.0%	0.0%	100.0%
		% dentro de MMAS-4 TOTAL	4.5%	12.8%	0.0%	7.8%
	Union Libre	Recuento	0	3	0	3
		% dentro de EST CML	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
		% dentro de MMAS-4 TOTAL	0.0%	6.4%	0.0%	2.9%
Total	Recuento	44	47	11	102	
	% dentro de EST CML	43.1%	46.1%	10.8%	100.0%	
	% dentro de MMAS-4 TOTAL	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
		Valor	gl	Sig. asintótica		
Prueba Chi-Cuadrado de Pearson		559.960	8	0.000		

Tabla 4. Tabla cruzada de Estado Civil y valor total de MMAS-4 junto a prueba de Chi-Cuadrado.

4. Discusión

El objetivo principal de este estudio era determinar el nivel de adherencia farmacológica a Warfarina en los pacientes con enfermedades cardiovasculares de la ciudad de Guayaquil, además de la determinación de la frecuencia de enfermedades cardiovasculares, los niveles de INR en los grupos de adherencia y los factores se asociaban a diferentes niveles de adherencia.

Este estudio permite estimar con una confianza del 95% de que la población de Guayaquil, Ecuador, posee en su mayoría un nivel de adherencia farmacológica mediano ($p < 0.0001$), con niveles bajos de adherencia baja al tratamiento y aceptables de adherencia alta. Este estudio es el primero que evalúa el nivel de adherencia farmacológica a la Warfarina en los pacientes con patología cardiovascular de la ciudad de Guayaquil, y el segundo en el Ecuador, seguido por el estudio de Aguilar y Arizaga (9), con el cual este estudio comparte resultados comparativos. El estudio de Aguilar y Arizaga arrojó un 61% de pacientes con adherencia alta, a comparación del 46.1% de este

estudio, pero en ambos el nivel de adherencia media fue similar, con un 43.1% en este estudio y 37% en el otro (9). Estas diferencias pueden deberse a las características sociodemográficas de la población de dos diferentes ciudades y regiones del país. Ambos estudios son directamente comparativos, ya que utilizaron la misma herramienta de medición (MMAS-4) para la determinación de la adherencia. Otro estudio realizado por Mayet (2016) en un centro de anticoagulación de Arabia Saudita, reportó que usando la prueba de Morisky-Green 8 (MMAS-8), su población demostraba una tasa de adherencia baja en su mayoría (53.7%), lo cual contrasta con los niveles de adherencia baja muy bajos de nuestro estudio (10.8%), pero las diferencias podrían deberse al uso de la herramienta Morisky-Green con más enunciados, diferente forma de calificación, además de una población totalmente diferente (15). Además se encontró un estudio realizado en Colombia por Rodríguez-Rocha (et. al.) de 2022, donde se estudió la adherencia farmacológica en pacientes con fibrilación auricular no valvular mayores a 65 años, donde se pudo evidenciar que el 42.1% de pacientes de la muestra tenían una adherencia baja, aunque este estudio también utilizó la escala de Morisky Green 8 y se realizó en una población con una media de edad superior a la nuestra (16). Se puede evidenciar que en Ecuador los niveles de adherencia farmacológica a Warfarina tienden más hacia el nivel mediano-alto que en otros países, aunque el uso de diferentes escalas podría haber influenciado estos resultados.

Respecto a las patologías de mayor uso de Warfarina en la población se pudo identificar que la mayoría de los pacientes recibían tratamiento de Warfarina como prevención secundaria a una patología valvular de cualquier tipo (93.1%), resultando en un muy bajo porcentaje de otros pacientes con diferentes patologías para recibir Warfarina, entre los cuales se encontraban un 3.3% de pacientes con fibrilación auricular aislada y el porcentaje restante se separaba entre aleteo auricular y enfermedad trombótica. No se reportaron pacientes con accidente isquémico transitorio ni accidente cerebrovascular. Actualmente la Warfarina tiene uso reservado para ciertos escenarios de fibrilación auricular aislada, por lo que ahora se prefiere el uso de los nuevos anticoagulantes orales directos u otros anticoagulantes orales para el tratamiento de la fibrilación auricular debido a riesgo menor de desarrollar eventos adversos, más bien prefiriendo el uso de Warfarina cuando esta va en conjunto de una patología valvular, enfermedad vascular o cuando la patología valvular puede desencadenar algún tipo de arritmia auricular o alguna otra patología protrombótica, considerando que además tiene un riesgo de mortalidad general menor a comparación de algunos anticoagulantes orales (17). Los resultados hallados contrastan contra los de Aguilar y Arizaga (9), en los cuales el 61.31% de pacientes presentaban fibrilación auricular como su principal patología para usar Warfarina; además, en un estudio transversal realizado en 2022 por Negaresh et. al. en Nicaragua con el objetivo de determinar la frecuencia de indicación de Warfarina en pacientes ambulatorios, se identificó de manera similar que el principal diagnóstico era el de fibrilación auricular (67%) (18). Es importante mencionar que esta gran diferencia y limitación puede deberse a que el principal acceso a pacientes en este estudio fue a través del servicio de cirugía cardiovascular del hospital, teniendo gran afluencia de pacientes para cirugía valvular sobre la atención a la fibrilación auricular, y nuestros resultados podrían utilizarse como un indicador más aproximado de la adherencia en pacientes que han sido operados de válvulas cardíacas.

Como se mencionó previamente, debido a restricciones económicas y de tiempo, solamente se pudo tomar el último valor de INR para estimar el nivel de adherencia de los pacientes, técnica que ha sido utilizada previamente por Nizam y Koya mediante la

recolección del INR actual de los pacientes y su relación con un índice terapéutico establecido (13), en vez de utilizar el método de Rosendaal que requiere de varios registros previos de INR para estimar el tiempo bajo rango terapéutico. Se recopilieron todos los últimos valores de INR de los pacientes del estudio para identificar si se encontraban dentro del rango adecuado determinado al inicio de este estudio (INR de 2-3.5). Se pudo identificar que el último registro de INR no tenía relación estadísticamente significativa con el nivel de adherencia de los pacientes, además de que no se determinaron diferencias significativas entre último reporte de INR ni niveles de adherencia. En un estudio prospectivo por Anand et. al. (2022) que buscaba determinar si la enseñanza intensiva sobre la Warfarina y su adherencia mejoraría los niveles de adherencia farmacológica, se identificó que sólo el 24.2% de pacientes control y 36.4% en el grupo intervenido se encontraban dentro del rango terapéutico de INR al seguimiento, pero demostró que la enseñanza sobre la adherencia farmacológica tiene un impacto sobre el control de INR (19), por lo que puede ser considerado para estudios siguientes. Un estudio realizado por Furtado de Souza et. al. con el objetivo de identificar los problemas asociados a la falta de conocimiento sobre la adherencia farmacológica, identificó en la población que de todos los pacientes evaluados, solamente un 36.7% se encontraba dentro del rango de último INR terapéutico, mientras que 63.3% no se encontraba en rango terapéutico, además de tener niveles bajos de adherencia de acuerdo a la prueba de Morisky-Green 8; es importante mencionar que este estudio también utilizó un rango de INR óptimo entre 2-3.5 (20). Las razones por las que el último valor de INR no se asoció con el nivel de adherencia podría deberse a varios factores, por ejemplo, en una revisión por Ageno, et. al. se identificó que la población presentaba diferencias en la respuesta de coagulación y en valores de INR dependiendo de la edad, sexo, peso, alcoholismo, tabaquismo y uso de diferentes fármacos al mismo tiempo que se usa la Warfarina entre pacientes (21), y en un estudio de la variabilidad de INR entre pacientes que utilizaban Warfarina realizado por Sridharan et. al. demostró que la población de estudio presentaba 39.5% de mala anticoagulación (medida por INR), además de que un 15.9% presentaba alta variabilidad de INR, y ambos de estos factores se relacionaban a duración del tratamiento y puntajes en las escalas CHA2-DS2-VASc (escala de riesgo de accidente cerebrovascular) (22); estos estudios no analizaron el efecto de los alimentos sobre la variabilidad de INR y su efecto sobre la adherencia, lo cual es un factor importante que puede afectar sobre el grado de anticoagulación de la Warfarina y los antagonistas de vitamina K (2), por lo que debe ser considerado para estudios siguientes. Todos estos estudios sirven de comparación para el actual, y permiten determinar que la recopilación del último INR puede realizarse como identificador de adherencia farmacológica en situaciones donde no se pueda seguir el método de Rosendaal, a pesar de que el resultado no presente significancia.

Finalmente, este estudio también logró identificar asociaciones entre diferentes variables y el nivel de adherencia de los pacientes, dentro de los cuales se pudo determinar que en la población los factores más importantes asociados a adherencia baja y con significancia estadística fueron ser de sexo masculino, estado civil soltero o viudo, además de la falta de trabajo. Mientras que los factores asociados a adherencia alta eran el estado civil casado y tener un trabajo, ya sea fijo o no. Se identificó además que el problema más relevante respecto a niveles de adherencia mediano y bajo, eran los problemas económicos y olvidar tomar la medicina, factores que se deben tener en consideración para la consejería con Warfarina para estudios siguientes. Los resultados obtenidos son comparativos con otros estudios como aquel realizado por Song et. al.

(2021), en el cual se identificó que en una población de pacientes anticoagulados por vía oral en China, el 21.20% de pacientes con mala adherencia determinada por Morisky-Green 4 referían como problema principal olvidar tomar la medicina, además de referir dejar de tomarla al sentirse mejor (9.40%) y dejar de tomarla si se sentían peor (7.60%) (23), y también con el estudio hecho en Taiwán por Chen et. al. (2019), que investigó las “barreras percibidas del tratamiento” con el uso de Warfarina mediante la escala “Concerns about Anticoagulation Therapy Scale” y determinó que mientras más barreras refieren los pacientes, menor era la adherencia con el tratamiento (Coeficiente de Pearson $r=0.40$, $p<0.001$), entre estas barreras se encontraba como opción “olvidar la toma del medicamento” (24). Mientras en América Latina, Cruzado y André (2018) identificaron que en una población de Perú anticoagulada con Warfarina que el sexo femenino se asociaba significativamente con mala adherencia al tratamiento, contrastando con nuestros hallazgos (25), y Espejo (2018) determinó que no tener conocimientos del tratamiento, de la enfermedad, no tener apoyo social y gran nivel de efectos secundarios se asociaban con mala adherencia en un grupo de pacientes con fibrilación auricular y anticoagulación oral (26), factores que también deben ser considerados e incluidos para estudios posteriores sobre adherencia a Warfarina en Ecuador. Finalmente, en el estudio previamente mencionado de Rodríguez-Rocha et. al. (2022) se determinó que en una población de Bogotá, Colombia, el factor más importante asociado a mala adherencia es olvidar tomar la medicación (16), lo cual se relaciona con los resultados de este estudio. Se puede observar que en diferentes poblaciones y estudios, uno de los problemas más frecuentes se relaciona a olvidar tomar la medicación, lo cual puede ser un punto de enfoque para las estrategias de salud para mejorar la adherencia a este fármaco, y así mejorar los cuadros clínicos de los pacientes.

Hay que mencionar que este estudio tuvo algunas limitaciones importantes que deben ser consideradas para estudios subsecuentes de este tipo para mejorar la potencia estadística: la muestra de pacientes pudo acoger una variabilidad mayor de patologías si los pacientes hubieran sido escogidos aleatoriamente y no por conveniencia; se pudo haber recogido varios valores de INR de los pacientes para obtener el índice de Rosendaal y poder utilizar el tiempo en rango terapéutico para aumentar la significancia de comparar el nivel de adherencia con el INR; se pudo utilizar la escala Morisky-Green 8 que tiene más ítems y mejor evaluación de adherencia, si hubiera habido más tiempo de contacto con los pacientes; y finalmente este estudio es de tipo transversal, un estudio longitudinal habría indicado de forma más significativa la adherencia farmacológica en los pacientes.

5. Conclusiones

El nivel de adherencia farmacológica a la Warfarina en la población estudio es en su mayoría moderado (46.1%) y la mayoría de los pacientes tienen indicación de Warfarina por ser pacientes con patologías valvulares (93.1%). Entre los factores asociados con un nivel de adherencia alto a la Warfarina, se encontraban el estado civil casado y tener un trabajo fijo o no fijo; el nivel de adherencia medio se asociaba con el sexo femenino; y el nivel de adherencia bajo se asociaba a la falta de trabajo, estado civil soltero o viudo y ser de sexo masculino. En los pacientes con adherencia baja los problemas que se asocian más frecuentemente eran los problemas económicos y olvidar tomar la medicina adecuadamente. No se encontraron asociaciones significativas entre el último INR y los niveles de adherencia de los pacientes.

Se recomienda para estudios siguientes en este tema, realizar un muestreo aleatorio, utilizar la escala MMAS-8 que tiene más preguntas y una mejor determinación de la adherencia a comparación de MMAS-4, además de utilizar el método de Rosendaal para determinar el TRT y considerar variables adicionales que podrían asociarse a alteraciones en el nivel de adherencia.

6. Referencias

1. Hull R, Garcia D, Vazquez S. Warfarin and other VKAs: Dosing and adverse effects - UpToDate [Internet]. 2023. Available from: https://www.uptodate.com/contents/warfarin-and-other-vkas-dosing-and-adverse-effects?search=warfarin&source=search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=default&display_rank=1
2. Patel S, Singh R, Preuss CV, Patel N. Warfarin. In: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/>
3. Niyomsri S, Nimworapan M, Wongcharoen W, Dilokthornsakul P. Economic Evaluation of Direct Oral Anticoagulants Compared to Warfarin for Venous Thromboembolism in Thailand: A Cost-Utility Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 11;20(4):3176.
4. Guimarães PO, Pokorney SD, Lopes RD, Wojdyla DM, Gersh BJ, Giczewska A, et al. Efficacy and safety of apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation and prior bioprosthetic valve replacement or valve repair: Insights from the ARISTOTLE trial. *Clin Cardiol*. 2019 May;42(5):568–71.
5. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005 May 23;165(10):1095–106.
6. Dorgalaleh A, Favaloro EJ, Bahraini M, Rad F. Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). *Int J Lab Hematol*. 2021 Feb;43(1):21–8.
7. Ababneh M, Nasser SA, Rababa'h A, Ababneh F. Warfarin adherence and anticoagulation control in atrial fibrillation patients: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Dec;25(24):7926–33.
8. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020 Mar;13(3):e005969.
9. Aguilar Ordóñez SM. Adherencia farmacológica en pacientes anticoagulados con warfarina sódica. Hospital José Carrasco Arteaga, cantón Cuenca. Periodo octubre 2016 – marzo 2017 [Internet] [bachelorThesis]. Universidad del Azuay; 2018. Available from: <http://dspace.uazuay.edu.ec/handle/datos/8472>
10. Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC) [Internet]. Registro estadístico de defunciones generales. Available from: https://public.tableau.com/views/Registroestadsticodedefuncionesgenerales_15907230182570/Men?%3Adisplay_static_image=y&%3AbootstrapWhenNotified=true&%3Aembed=true&%3Alanguage=en-US&:embed=y&:showVizHome=n&:apiID=host0#navType=0&navSrc=Parse
11. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-

- reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67–74.
12. Val Jiménez A, Amorós Ballester G, Martínez Visa P, Fernández Ferré ML, León Sanromà M. Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test de Morisky y Green. *Atención primaria: Publicación oficial de la Sociedad Española de Familia y Comunitaria*. 1992;10(5):767–70.
 13. Mohamed Koya SNMV. Anticoagulation with Warfarin: Roles of Adherence, Social Support and Illness Perception. *Innov Pharm*. 2019 Oct 31;10(4):10.24926/iip.v10i4.1966.
 14. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993 Mar 1;69(3):236–9.
 15. Mayet AY. Patient adherence to warfarin therapy and its impact on anticoagulation control. *Saudi Pharm J*. 2016 Jan;24(1):29–34.
 16. Rodríguez-Rocha WA, Chacón-Valenzuela E, Cadena-Sanabria MO, Ochoa-Vera ME, Rodríguez-Rocha WA, Chacón-Valenzuela E, et al. Adherencia al tratamiento anticoagulante oral por fibrilación auricular no valvular en personas mayores de 65 años. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2022 Sep;29(5):551–8.
 17. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ*. 2018 Jul 4;362:k2505.
 18. Negaresh S, Silva A, Muñoz G, Corriols M. ILAPHAR | Revista de la OFIL. 2022. Uso de warfarina en pacientes ambulatorios con indicación de terapia anticoagulante. Available from: <https://www.ilaphar.org/uso-de-warfarina-en-pacientes-ambulatorios-con-indicacion-de-terapia-anticoagulante/>
 19. Anand S, Avvaru D, Deshpande A, James LA, Patil AS, Patted SV. Effect of Knowledge on Medication Adherence and INR Control Among Patients on Oral Anticoagulants: A Randomized Controlled Trial. *J Young Pharm*. 2022 Dec 28;15(1):111–7.
 20. de Souza TF, Colet CF, Heineck I. Knowledge and information levels and adherence to oral anticoagulant therapy with warfarin in patients attending primary health care services. *J Vasc Bras*. 2018;17(2):109–16.
 21. Ageno W, Squizzato A, Dentali F, Crowther M. Tailoring warfarin induction doses to reflect individual and disease-specific factors. *The American Journal of Medicine*. 2005 Feb 1;118(2):143–4.
 22. Sridharan K, Al Banna R, Qader AM, Husain A. Evaluation of inter-patient variability in the pharmacodynamic indices of warfarin. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2020 Nov;18(11):835–40.
 23. Song T, Xin X, Cui P, Zong M, Li X. Factors Associated with Anticoagulation Adherence in Chinese Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Patient Prefer Adherence*. 2021 Mar 1;15:493–500.
 24. Chen PT, Wang TJ, Hsieh MH, Liu JC, Liu CY, Wang KY, et al. Anticoagulation adherence and its associated factors in patients with atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019 Sep 3;9(9):e029974.
 25. Cruzado Benites DA. Factores asociados a pobre anticoagulación con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Universidad Privada Antenor Orrego [Internet]. 2018; Available from: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/3879>

26. Espejo Alencastre CB. Factores asociados a la no adherencia a anticoagulación oral con warfarina en paciente con fibrilación auricular, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Cusco-2018. Universidad Andina del Cusco [Internet]. 2018 Mar 27; Available from: <http://repositorio.uandina.edu.pe/handle/20.500.12557/1427>

7. Apéndices.

Apéndice 1. Preguntas del Cuestionario de Morisky-Green 4 (MMAS-4)

PREGUNTA		
¿Se olvida de tomar sus medicinas algunas veces?	SI	NO*
¿Toma los medicamentos a la hora que le indica el doctor?	SI*	NO
¿Cuándo usted se encuentra bien y no le molesta la enfermedad, deja de tomar la medicina?	SI	NO*
¿Si alguna vez le hace daño la medicina, deja de tomarla?	SI	NO*
<i>*=1 punto</i>		
Adherencia baja	0-1	
Adherencia media	2-3	
Adherencia alta	4	