

## La adherencia a la terapia inmunosupresora tras un trasplante de hígado: una revisión integradora

Ramon Antônio Oliveira<sup>1</sup>  
Ruth Natália Teresa Turrini<sup>2</sup>  
Vanessa de Brito Poveda<sup>3</sup>

Objetivo: investigar la evidencia disponible en la literatura sobre la falta de adherencia a la terapia inmunosupresora en los pacientes sometidos a trasplante hepático. Método: revisión integradora de la literatura, que incluye investigaciones cuya muestra estaba constituida por pacientes mayores de 18 años sometidos a trasplante hepático. Se excluyeron aquellos que tenían pacientes sometidos a trasplantes de varios órganos. Para la selección de los artículos fueron consultadas las bases Medline / Pubmed, CINAHL, LILACS, Scopus y Embase. El período de búsqueda determinado correspondió a la fecha inicial de indexación de las diferentes bases, con fecha límite de 10 de febrero de 2015, usándose descriptores controlados y no controlados: liver transplantation, hepatic transplantation, liver orthotopic transplantation, medication adherence, medication non-adherence, medication compliance e patient compliance. Resultados: se localizaron 191 investigaciones, de los cuales 10 cumplieron con los objetivos del estudio y se agruparon en cuatro categorías, a saber: proceso educativo y ocurrencia de no adhesión; falta de adhesión relacionada con el número de dosis diarias de medicamentos inmunosupresores; métodos de detección de la falta de adhesión y los efectos secundarios de la terapia. Conclusión: se verificaron factores de riesgo relacionados con el servicio de salud, tales como el control y la reducción del número de dosis; inherentes a la persona, como ser hombre, divorciado, usuario de alcohol u otras sustancias, expuestos a un menor apoyo social y portadores de enfermedades mentales.

Descriptores: Trasplante de Hígado; Cumplimiento de la Medicación; Cooperación del Paciente; Enfermería.

<sup>1</sup> Estudiante de Maestría, Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> PhD, Profesor Asociado, Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup> PhD, Profesor Doctor, Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

### Cómo citar este artículo

Oliveira RA, Turrini RNT, Poveda VB. Adherence to immunosuppressive therapy following liver transplantation: an integrative review. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2016;24:e2778. [Access   ]; Available in: . DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1072.2778>.  
URL

## Introducción

El trasplante de hígado permite al paciente con enfermedad hepática terminal la oportunidad de aumentar su calidad de vida, junto con el aumento de la sobrevivencia. Sin embargo, los resultados están estrechamente vinculados con el compromiso diario del paciente con la terapia inmunosupresora<sup>(1-3)</sup>.

El tiempo de supervivencia del receptor del injerto puede variar de acuerdo con el diagnóstico inicial, que oscila entre 60 y 70% en los primeros cinco años, dependiendo del tipo de enfermedad primaria que conduce a la necesidad de trasplante. Vale la pena señalar que el procedimiento permite que aproximadamente el 80% de los pacientes reanuden sus actividades de trabajo<sup>(4)</sup>.

Está claro que la falta de adherencia a la terapia inmunosupresora aumenta el riesgo de pérdida del injerto, además, hay un aumento de la morbilidad, representada por la presencia de temblor, neurotoxicidad y la insuficiencia renal aguda y también el aumento de la mortalidad y re-hospitalización, elevando los costos para el sistema de salud<sup>(3-5)</sup>.

Por lo tanto, la adhesión al plan de tratamiento se puede definir como el comportamiento del paciente, el cual cumple con las recomendaciones acordadas con los profesionales de la salud en relación con la ingesta de sus medicamentos, siguiendo la dieta o cambiando su estilo de vida<sup>(6-7)</sup>.

La evaluación de la adherencia a la terapia con medicamentos es una tarea compleja. Sin embargo, se han propuesto algunos métodos para su verificación, que van desde la aplicación de cuestionarios, la medición de dosis del fármaco en suero, o el recuento de comprimidos dispensados; sin embargo, es de notar que ninguna de estas formas de evaluación obtiene una sensibilidad mayor al 80%<sup>(8)</sup>.

Las tasas de no adherencia a los medicamentos inmunosupresores en pacientes que reciben órganos sólidos pueden variar desde un 36% entre los trasplantados de riñón; 14,5% de los receptores de corazón y el 6,7% de los receptores de trasplante hepático. Una investigación anterior ha demostrado que una de cada 10 muertes de pacientes con trasplante de hígado es relacionada con la falta de adherencia a los inmunosupresores<sup>(8)</sup>. Por otro lado, un meta-análisis que incluyó 147 estudios publicados entre 1981 y 2005, dirigidas al estudio de la adherencia a la terapia inmunosupresora tras un trasplante de órganos sólidos, encontró que sólo el 20% de estos artículos estaban relacionados con los receptores de hígado<sup>(9)</sup>.

Lo enfermero es lo profesional que pasa más tiempo con el paciente, por lo que es lo más adecuado para el desarrollo de las actividades educativas. El resultado de estas acciones se reflejarán en un aumento de la satisfacción y la calidad de vida, la realización de la atención efectiva en el hogar, la reducción de la ansiedad, el empoderamiento de la persona frente al proceso de la enfermedad y una mayor adherencia al tratamiento<sup>(10)</sup>.

Por lo tanto, es muy importante la investigación de las razones que pueden contribuir a la no adhesión al tratamiento en el período postoperatorio, con el fin de apoyar las acciones de enfermería con esta categoría de pacientes.

Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo investigar la evidencia disponible en la literatura sobre la falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor en pacientes sometidos a trasplante hepático.

## Método

Para la preparación de la revisión integradora (RI) se siguieron los siguientes pasos: identificación del tema y definición de la pregunta de orientación; muestreo o búsqueda en la literatura; extracción de datos de los estudios incluidos; evaluación de los estudios e interpretación de los resultados, y por último, la síntesis del conocimiento o revisión integradora propiamente dicha<sup>(11)</sup>.

Para la preparación de la pregunta guía de la revisión, se utilizó la estrategia PICO<sup>(12)</sup>, descrita a continuación (Figura 1).

P (paciente)	Pacientes sometidos a trasplante de hígado
I (intervención)	Terapia inmunosupresora
C (control)	(No se aplica)
O (resultado)	Adhesión a la terapéutica inmunosupresora

Figura 1 - Estrategia PICO adoptada para elaboración de la pregunta de investigación de la revisión integradora. Sao Paulo, 2015

Por lo tanto, la pregunta central de esta revisión consistió en: ¿cuáles son los factores indicados por la literatura científica, que interfieren con la adhesión del paciente sometido a un trasplante de hígado, a la terapia con fármacos inmunosupresores?

Los siguientes criterios de inclusión fueron definidos: estudios primarios que incluían en la muestra pacientes de más de 18 años sometidos a trasplante

hepático; publicados en portugués, inglés o español. Los criterios de exclusión fueron: artículos científicos que abordan el tema de la adherencia entre los pacientes sometidos a otros tipos de trasplantes o trasplantes de múltiples órganos.

Ante la pregunta guía, los descriptores controlados y no controlados seleccionados fueron: *liver transplantation, hepatic transplantation, liver orthotopic transplantation, medication adherence, medication non-adherence, medication compliance e patient compliance*.

Para la selección de los artículos incluidos en la revisión se consultaron las bases de datos *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (Medline/Pubmed), Cumulative Index to Nursing*

*and Allied Health Literature (CINAHL-Ebsco)* y *Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de Salud (LILACS)*, Scopus y Embase. En la selección de los descriptores se utilizaron los términos constantes del *Medical Subject Headings (MeSH)*, en la *List of Headings del CINAHL Information Systems* y *Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS)* de la Biblioteca Virtual en Salud. El período de busca pre-determinado corresponde a la fecha inicial de indexación de las diferentes bases y hasta el límite del 10 de febrero de 2015.

En esta forma y considerando las bases de datos analizadas se utilizaron los descriptores de acuerdo a lo que se describe en la figura siguiente (Figura 2)

Base de Datos	Descriptores controlados	Descriptores no controlados
Medline/ PubMed	Liver transplantation	Hepatic transplantation
	Medication adherence	Liver orthotopic transplantation
	Medication compliance	Medication non-adherence
	Patient compliance	
CINAHL (Ebsco)	Liver transplantation	Hepatic transplantation
	Medication compliance	Liver orthotopic transplantation
	Patient compliance	Medication adherence
		Medication non-adherence
LILACS	Liver transplantation	Hepatic transplantation
	Medication adherence	Liver orthotopic transplantation
	Patient compliance	Medication non-adherence
		Medication compliance
Scopus y Embase	Liver transplantation	Hepatic transplantation
	Medication adherence	Liver orthotopic transplantation
	Medication compliance	Medication non-adherence
	Patient compliance	

Figura 2 - Presentación de los descriptores controlados y no controlados utilizados en la revisión de acuerdo con la base de datos investigada. Sao Paulo, 2015

Se debe resaltar que se realizaron varias combinaciones entre los citados descriptores para garantizar la mayor amplitud posible en relación con la selección.

La figura que sigue describe el proceso de búsqueda (Figura 3)

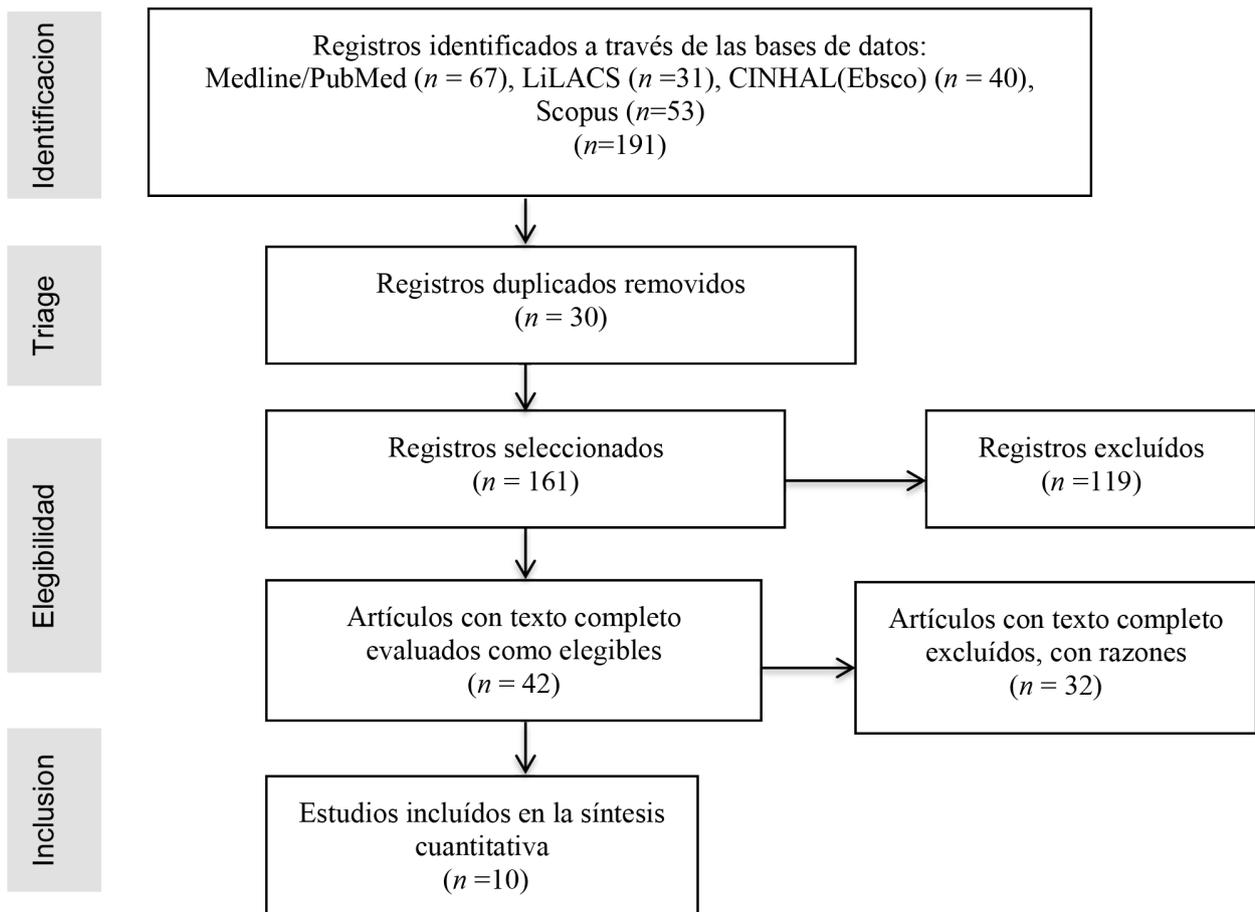


Figura 3 - Diagrama de inclusión e exclusión de artículos disponibles en las bases de datos investigadas. Sao Paulo, 2015

Se encontraron 191 artículos en las bases de datos seleccionadas para la realización de este estudio. Inicialmente, se procedió a leer los títulos y los resúmenes, verificando la adecuación de las investigaciones analizadas en relación con los criterios de inclusión propuestos en este estudio. De éstos, 30 registros fueron eliminados debido a duplicación, 119 por inadecuación al tema de la revisión, 20 por incluir sujetos menores de 18 años de edad y 12 por incluir pacientes sometidos a trasplantes de órganos múltiples.

La extracción de los elementos de datos incluidos se realizó con la ayuda de un instrumento validado<sup>(13)</sup>. Para el análisis del diseño del estudio de investigación y nivel de evidencia se utilizaron conceptos propuestos por Melnyk, Fineout-Overholt para cuestiones relacionadas con pronóstico o predicción clínica (Figura 4)<sup>(14)</sup>.

Nivel	Fuerza de la evidencia
I	Evidencias de síntesis de estudio de cohorte o de estudios de caso control.
II	Evidencias de un único estudio de cohorte o estudio de caso control.
III	Evidencias de meta-síntesis de estudios cualitativos o de estudios descriptivos.
IV	Evidencias de un único estudio cualitativo o descriptivo.
V	Evidencias provenientes de opinión de especialistas.

Fuente: Melnyk, B.M. & Fineout-Overholt, E. (2014). Evidence-based practice in nursing and healthcare: A guide to best practice. 3ª ed. USA: Wolters Kluwer (14)

Figura 4 - Clasificación de la fuerza de la evidencia para cuestiones clínicas de Pronóstico o predicción

## Resultados

Respondieron a las propuestas de los criterios de inclusión 10 artículos que fueron publicados entre 2005 y 2013, destacando el año 2013, con cuatro (40%) de

estas publicaciones. Entre las revistas, las principales son *Clinical Transplantation* con tres (30%) investigaciones publicadas, *Transplantation Proceedings* con dos (20%) y la *Transplant International*, con dos (20%).

Todas las investigaciones incluidos se publicaron en el idioma inglés y nueve (90%), producido por profesionales de la medicina. En cuanto al origen de cinco (50%) se produjeron en América del Norte y cinco (50%) en los países europeos.

En cuanto a la fuerza de la evidencia de los estudios se observó que nueve (90%) fueron clasificados como artículos de nivel dos de evidencia, es decir, se trata

de estudios de cohortes y una investigación (10%) se incluyó en el nivel cuatro de evidencias, es decir, estudio transversal.

Con el fin de facilitar la comprensión de los resultados resaltados, las investigaciones incluidos en esta revisión fueron agrupados en categorías, a saber: proceso educativo y la ocurrencia de no adhesión; la falta de adhesión relacionado con el número de dosis diarias de medicamentos inmunosupresores; métodos de detección de la falta de adherencia a la terapia inmunosupresora y efectos secundarios de la medicación relacionados con la falta de adherencia a la terapia inmunosupresora (Figura 5).

<b>Categoría: Proceso educativo y aparición de no adhesión</b>				
<b>Autor, periódico y año</b>	<b>Diseño de estudio y muestra (n)</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Principales resultados y conclusión</b>	<b>Fuerza de la evidencia</b>
Rodrigue et al. Progress in Transplantation, 2013 <sup>(5)</sup>	C o h o r t e retrospectivo (236)	Evaluar si los factores sociodemográficos y psicosociales antes del trasplante son predictivos del incumplimiento después del trasplante de hígado.	Los autores encontraron que los sujetos masculinos con inestabilidad en el apoyo social y trastornos del estado de ánimo, tienen mayor dificultad para adherir al tratamiento. También se considera como un factor de riesgo la ausencia de listas de pacientes con problemas de adherencia recurrentes.	II
Anunziato et al. The Journal of paediatrics, 2013 <sup>(15)</sup>	C o h o r t e prospectivo (20)	Comparar el impacto de la implementación de un coordinador de cuidado para la transición de un servicio de pediatría para el servicio de adultos entre receptores de trasplante hepático vs grupo histórico.	El grupo que obtuvo toda la información para acceder al coordinador de cuidado, como el que recibió la información estándar, tuvieron un incremento en los niveles séricos de la droga, en comparación con sujetos que fueron transferidos mediante la rutina convencional. Por lo tanto, los autores sugieren que el uso de un profesional de referencia durante la transferencia puede aumentar la adherencia a la terapia inmunosupresora.	II
Lamba et al. Clinical transplantation, 2012 <sup>(6)</sup>	E s t u d i o transversal (281)	Identificar a los pacientes en mayor riesgo de falta de adherencia entre los sujetos sometidos a trasplante hepático.	El estudio encontró una tasa de 9,2 casos de no adhesión/100 trasplantes. Razones de falta de adherencia: falta de información y diversidad de medicamentos. Subgrupos de riesgo para la no adhesión: divorciados, los enfermos mentales y los usuarios de alcohol u otras sustancias.	IV
<b>Categoría: No adhesión relacionada al número de dosis diarias de los medicamentos inmunosupresores</b>				
Eberlin et al. Transplantation proceedings, 2013 <sup>(16)</sup>	C o h o r t e prospectivo (65)	Compara las tasas de adherencia a la medicación entre los pacientes con trasplante de hígado cuando cambia la dosis de Tacrolimus de dos veces a una vez al día.	La tasa de adhesión no cambió significativamente a lo largo del tiempo después del trasplante, sin embargo, la adhesión fue mayor cuando la dosis era única.	II
Dopazo et al. Clinical Transplantation, 2012 <sup>(17)</sup>	C o h o r t e prospectivo (187)	Para evaluar la seguridad y eficacia en la conversión de Tacrolimus de dos veces al día a una vez al día en pacientes adultos sometidos a trasplante hepático.	Se encontró que este modelo es seguro, ya que después de seis meses de cambio en la dosis, la reducción de dos aplicaciones por día para una sola, el nivel en suero del medicamento se estabilizó en niveles iguales a los de antes y no hubo cambios en la función del hígado y riñón.	II
Beckebaum et al. Transplantation international, 2011 <sup>(18)</sup>	Cohorte prospectivo (125)	Para determinar la eficacia, la seguridad y la adhesión a la inmunosupresión entre 125 pacientes, el trasplante de hígado, cuando se hace la conversión del Tacrolimus de dos veces al día a una vez al día.	Se encontró que la falta de adherencia se redujo de 66,4% a 30,9% en el cambio de la dosificación dos veces al día a una vez al día. Los niveles del fármaco en suero fueron estabilizados en las primeras semanas y sin complicaciones renales, hepáticas o cardíacas.	II

(la Figura 5 continúa en la próxima pantalla)

Categoría: Métodos de detección de la no adhesión a la terapéutica inmunosupresora				
Lieber et al. Transplantation proceedings, 2013(19)	Cohorte retrospectivo (566)	Comparar la performance de tres diferentes métodos de verificación de la no adhesión.	La mayor tasa de no adherencia se midió mediante un cuestionario auto-informado. Sin embargo, los autores sugieren que la evaluación de Tacrolimus en suero es una prueba útil para la detección de incumplimiento.	II
Park et al. Journal of the American Medical Informatics Association, 2010(20)	Cohorte retrospectivo (127)	Investigar si el uso de un sistema de gestión clínica puede mejorar los resultados en el gerenciamiento clínico de la adhesión de inmunosupresores entre los receptores de trasplante.	Los pacientes que fueron seguidos con la ayuda de un software mostraron un menor número de eventos de rechazo e intoxicación con Tacrolimus. El coste de mantenimiento del sistema informático era 10 veces menor que el costo de los sueldos del personal profesional necesario para llenar las fichas de seguimiento. El uso de un sistema de gestión clínica mostró disminución en la tasa de no adhesión y rechazo de órganos.	II
Drent et al. Transplant International, 2005(21)	Cohorte prospectivo (108)	Evaluar la no adherencia a la Prednisona de los 108 adultos receptores de trasplante de hígado por medio de vigilancia electrónica del evento.	La implementación de un sistema electrónico instalado en la tapa del envase de medicamentos, que registra la fecha, hora de apertura y cierre de la medicación de un grupo de pacientes. Se encontró que la adherencia a la medicación fue alta con el uso de este sistema y que los pacientes mayores de 40 años tenían un mayor riesgo de retrasar la medicación administrada.	II
Categoría: Efectos colaterales de los medicamentos relacionados a la no adhesión a la terapéutica inmunosupresora				
Drent et al. Clinical	Cohorte prospectivo (123)	Evaluar los síntomas experimentados en el largo plazo por los adultos sometidos a trasplante hepático.	No hubo correlación entre los síntomas que experimentan los pacientes de trasplante y la falta de adherencia a la medicación. Los efectos secundarios fueron más graves en las mujeres que en los hombres, como dolor generalizado. Los hombres informaron impotencia sexual.	II

Figura 5 - Presentación de los artículos según las categorías de análisis, año de publicación, periódico, objetivos, principales resultados y conclusiones. Sao Paulo, SP, Brasil, 2015

## Discusión

Los estudios seleccionados sobre la cuestión de la falta de adherencia a la terapia inmunosupresora en pacientes sometidos a trasplante hepático se produjeron principalmente en América del Norte y Europa.

Otro hecho de igual relevancia se refiere a la ausencia de estudios realizados por los profesionales de enfermería, ya que el 90% de los artículos incluidos son los resultados de las investigaciones llevadas a cabo por los profesionales de otros campos de conocimiento. En cuanto al diseño metodológico, la mayoría de la muestra consistió en estudios de cohortes, en el que existe la dificultad de controlar sesgos<sup>(22)</sup>.

Se reconoce que la mejor evidencia se obtiene por medio de estudios de calidad metodológica alta, que permiten la generalización de los resultados de investigación, y reúnen información capaz de proporcionar apoyo a la toma de decisiones clínicas, tales como ensayos controlados aleatorios. Sin embargo, cabe destacar que clásicamente se utilizan los estudios de cohortes para evaluar los resultados de la exposición al riesgo<sup>(23)</sup>. Por lo tanto, en relación con la evaluación

de los factores de riesgo de la falta de adherencia a la terapia inmunosupresora, este sería uno de los diseños recomendados para la investigación de ese tipo de fenómeno.

Por lo tanto, los datos que se encuentran en diferentes estudios incluidos en esta RI se sintetizaron en categorías, la primera de ellas se refiere al "proceso educativo y la ocurrencia de incumplimiento", en que los factores de riesgo de la falta de adherencia eran de dos tipos: relacionados con el proceso terapéutico, tales como la falta de información sobre el tratamiento y el uso de varios fármacos; y relacionado con el individuo, como ser hombre, consumidores de alcohol y otras sustancias, expuestos a bajo o inestable apoyo social y las personas con enfermedad mental<sup>(5,8,15)</sup>. Las estrategias adoptadas entre los estudios incluidos en esta categoría sugieren optimizar el proceso de enseñanza y aprendizaje, a través de la inclusión de los miembros de la familia en la enseñanza del uso de drogas en el período preoperatorio<sup>(5)</sup>. Además, el contacto directo con un profesional responsable del seguimiento clínico parece reflejarse en mejores tasas de adherencia<sup>(15)</sup>.

También son dignos de mención los factores de riesgo relacionados con la organización de los servicios de salud, tales como la falta de registro de los pacientes con problemas de cumplimiento persistentes, ya que el desconocimiento formal de estos temas puede resultar en una inadecuada planificación de las actividades educativas<sup>(5)</sup>.

Otra categoría establecida fue "no adhesión en relación con el número de dosis diarias de medicamentos inmunosupresores", que abordan las dificultades de adhesión causadas por el uso de varios fármacos simultáneamente. La intervención estudiada en este trabajo de grupo fue el cambio en la dosificación, de dos veces al día, para una dosis al día. Los tres estudios incluidos encontraron una reducción significativa de la falta de adherencia, la estabilización de los niveles del fármaco en suero y la ausencia de complicaciones hepáticas, renal y cardíaca<sup>(16-18)</sup>.

En la categoría "Métodos de detección de la falta de adherencia a la terapia inmunosupresora", se señaló que la instalación de métodos de vigilancia de adhesión interfiere en la respuesta del paciente al tratamiento farmacológico y por lo tanto da lugar a mejores resultados del trasplante. Sin embargo, no hay consenso sobre el mejor método para la medición de incumplimiento; y tres estudios<sup>(19-21)</sup> sugieren que el cuestionario auto-administrado obtiene una medición más alta de la tasa de incumplimiento; otra herramienta que se sugiere es la implementación de un programa de computadora para el control de la utilización de medicamentos<sup>(20)</sup>, que junto con la ayuda de profesionales de la salud, se refleja en un menor número de eventos de rechazo y de intoxicación por el medicamento inmunosupresor. Otro método sugerido es un dispositivo electrónico instalado en la tapa de los viales de medicamentos que serían capaces de detectar el momento de su apertura y su cierre<sup>(19-21)</sup>.

La última categoría se compone de un solo artículo y se refiere a la evaluación de los efectos secundarios relacionados con la terapia inmunosupresora como factor de riesgo para la no adhesión<sup>(3)</sup>. Este estudio encontró que los efectos secundarios más graves fueron: dolor generalizado entre los sujetos del sexo femenino y la impotencia sexual en los hombres, sin embargo, no hubo correlación entre los síntomas percibidos por los pacientes y el fenómeno de incumplimiento<sup>(3)</sup>.

Los pacientes sometidos a trasplante de hígado son pacientes con enfermedades crónicas y requieren el uso constante de drogas, que conllevan riesgos y problemas de salud, lo que hace que sea imperativo que sean capaces de comprender la importancia del procedimiento; aprender a lidiar con la medicación; cambiar hábitos de higiene, con el objetivo de combatir

procesos infecciosos y adaptarse a diversos cambios, como la imagen de sí mismo, y los problemas sociales, como el trabajo, por ejemplo<sup>(11)</sup>.

En este sentido, debido a la complejidad en la conducción del tratamiento, se desarrolló el "Manual para la evaluación de la indicación de trasplante de hígado" de la Asociación para el Estudio de las Enfermedades del Hígado y de la Sociedad Americana de Trasplantes, que indica la necesidad durante el período de evaluación la indicación del trasplante, de la realización de reuniones para educación del paciente y la familia sobre todos los aspectos que intervienen en el procedimiento e incluso en la adhesión a los medicamentos inmunosupresores<sup>(1)</sup>.

En una investigación que evaluó a 370 sujetos sometidos a trasplantes en Francia, 135 eran receptores de trasplante hepático y entre ellos, que se encuentra que el 51% de los sujetos tenían falta de adherencia al tratamiento. Se afirmó también que la simplificación de los protocolos de los medicamentos que se utilizan pueden aumentar el cumplimiento, ya que los pacientes tienen dificultades para encarar el tratamiento<sup>(24)</sup>.

La investigación que mide entre los candidatos a un trasplante de hígado, sus conocimientos antes y después de la intervención educativa, se encontró que a pesar de que la intervención contempla el período perioperatorio, la comprensión de la información relacionada con el período pre-operatorio período fue mayor en comparación con el período posterior<sup>(25)</sup>.

Otro estudio que trató de evaluar la eficacia de las directrices llevadas a cabo por un grupo multidisciplinar para pacientes en el período preoperatorio de trasplante hepático, incluyendo 53 pacientes y 60 acompañantes, mostró que después de las reuniones del grupo de educación, hubo un aumento en el número de respuestas correctas en casi todas las áreas cubiertas, y el ítem con mayor aumento en el número de respuestas correctas fue el relacionado con el uso de fármacos inmunosupresores<sup>(26)</sup>.

Diversos factores se han asociado con comportamientos de incumplimiento, que van desde problemas de salud como la depresión<sup>(27)</sup>, hasta cuestiones de orden social o asociados a características intrínsecas de los pacientes, como el hecho de ser hombre, con escaso apoyo social<sup>(5)</sup>, o relacionados con el sistema de salud, tales como la falta o ausencia de oferta de medicamentos<sup>(9)</sup>. Este último factor, en particular, no se aplica en teoría en Brasil, ya que la atención de la salud está prevista en la Constitución de 1988, que establece que la salud "es derecho de todos y deber del Estado", por lo tanto, los fármacos inmunosupresores son ofrecidos por el Sistema Único de Salud (SUS)<sup>(28)</sup>.

Otro aspecto que puede contribuir a la no adhesión son los efectos secundarios, que parecen causar más

molestias entre las mujeres que entre los hombres, que van desde dolor generalizado, más comúnmente reportados por las mujeres, a la impotencia sexual (en hombres)<sup>(3)</sup>. Los estudios que incluyeron pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), encontraron que la ausencia de efectos secundarios es un factor protector para la falta de adherencia a la medicación<sup>(29-30)</sup>.

Se considera como una medida que ayuda en la reducción del problema de la falta de cumplimiento, una reducción en la dosis de fármacos inmunosupresores para la administración una vez por día<sup>(17-19)</sup>, aspecto señalado por estudios en los que se redujo la falta de adherencia a la terapia inmunosupresora cuando hubo aumento de la dosis y reducción de la posología para una sola dosis diaria. Otras investigaciones desarrolladas en sujetos con enfermedades crónicas no transmisibles han demostrado que la reducción en el número de dosis de los fármacos, y la dosificación apropiada a la rutina de los pacientes que resulta en aumento de la adhesión a la terapia<sup>(31-32)</sup>.

Muchos métodos pueden contribuir a la detección de la falta de adherencia a la terapia inmunosupresora, desde cuestionarios auto-completados, la medición de la dosis del fármaco en suero y el uso de sistemas electrónicos capaces de detectar la apertura y cierre de los envases de la medicación, generando informes los profesionales de la salud que acompañan al paciente<sup>(16,20)</sup>.

No hay consenso sobre el mejor método de evaluación de la no adhesión. Probablemente esto sucede realmente porque es un fenómeno multidimensional y que por esta razón se debe evaluar de diversas maneras, incluyendo el uso de tecnología<sup>(30,33-35)</sup>.

Por lo tanto, se destaca la importancia de la orientación, representada por la educación sanitaria en relación con la adherencia a la terapia inmunosupresora. De este modo, resaltamos el papel del profesional de enfermería en el desarrollo de estas actividades, promoviendo un comportamiento seguro y el uso de mecanismos que favorecen la adhesión en relación con fármacos inmunosupresores.

Se piensa que las cuestiones puestas de manifiesto en este estudio son capaces de guiar la toma de decisiones de los enfermeros y profesionales de la salud con el fin de mapear y saber qué pacientes son más propensos a la no adhesión, para sugerir estrategias para un mejor seguimiento y aumentar la adherencia a la terapia, pero en última instancia, para la prevención y reducción de los episodios de rechazo, re-hospitalización y, especialmente, daños a la salud y la calidad de vida de los pacientes<sup>(25)</sup>.

## Conclusión

Se concluyó que los factores de riesgo de la falta de adherencia a los medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos sometidos a trasplante hepático indicados por la literatura científica analizada son de dos tipos: los relacionados con los servicios de salud, que se caracterizan por la ausencia de listas para el seguimiento personalizado de los pacientes que no son adherentes, ausencia de una metodología clara que permita la clasificación de los pacientes en adherentes y no adherentes y factores de riesgo personales evidenciados por problemas o falta de apoyo social, la falta de información, el uso de varios medicamentos al mismo tiempo, diagnóstico de enfermedad mental, uso de alcohol y otras drogas y el sexo masculino.

La literatura también señala, como factores de protección para el fenómeno de la no adhesión, el acompañamiento de la familia en los encuentros terapéuticos que proporcionan educación para la salud; recibir información estandarizada; establecimiento de contacto directo con un profesional apropiado que sea responsable de la monitorización clínica del paciente y una reducción en la dosis para una vez al día.

Las limitaciones de este estudio incluyen la falta de investigaciones con mayor rigor metodológico y que permitan mayores comparaciones y la extrapolación de los resultados.

Hubo también ausencia de producciones nacionales sobre el tema, lo que indica un campo para ser explorado por la literatura científica brasileña, lo que hace interesante saber cuáles son los factores que influyen en la adherencia al tratamiento inmunosupresor en pacientes brasileños ya que la organización de salud en Brasil se diferencia de la de los países cuyas obras se incluyeron en esta revisión.

## Referencias

1. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown Jr RS, Fallon M. Evaluation for Liver Transplantation in Adults: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. (Baltim) [Internet]. 2014 [Acesso 10 set 15]; 59(3): 1144-65. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/hep.26972/asset/hep26972.pdf?v=1&t=ielaiflb&s=1a448929d7b59e4517354f77eae4bdb161295246>
2. Ming-Ming X, Brown RS Jr. Liver Transplantation for the Referring Physician. *Clin Liver Dis*. [Internet]. 2015 [Acesso 15 abr 15];19(1):135-53. Disponível

- em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1089326114000907#>
3. Drent G, Moons P, De Geest S, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Symptom experience associated with immunosuppressive drugs after liver transplantation in adults: Possible relationship with medication non-compliance? *Clin Transplant*. 2008;22(6):700-9.
  4. Xu L, Xu MQ, Yan LN, Li B, Wen TF, Wang WT. Causes of mortality after liver transplantation: a single center experience in mainland China. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(114):481-4.
  5. Rodrigue JR, Nelson DR, Hanto DW, Reed AI, Curry MP. Patient-reported immunosuppression nonadherence 6 to 24 months after liver transplant: association with pretransplant psychosocial factors and perceptions of health status change. *Progr Transplant*. 2013;23(4):219-28.
  6. World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva; 2003.
  7. Bender BG. Can Health Care Organizations Improve Health Behavior and Treatment Adherence? *Popul Health Manage*. [Internet]. 2014 [Acesso 17 set 15];17(2):71-8. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/full/10.1089/pop.2013.0045>
  8. Lamba S, Nagurka R, Desai KK, Chun SJ, Holland B, Koneru B. Self-reported non-adherence to immunosuppressant therapy in liver transplant recipients: demographic, interpersonal, and intrapersonal factors. *Clin Transplant*. 2012;26(2):328-35.
  9. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation*. 2007;83(7):858-73.
  10. Jaarsma T, Nikolova-Simons M, Wal MHL. Nurses' strategies to address self-care aspects related to medication adherence and symptom recognition in heart failure patients: An in-depth look. *Heart Lung*. [Internet]. 2012 [Acesso 2 set 2015]; 41(6):583-93. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014795631200091X>
  11. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Integrative Literature Review: a research method to incorporate evidence in health care and nursing. *Texto Contexto Enferm*. 2008;17(4):758-64.
  12. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidencesearch. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. [Internet]. 2007 [Acesso 10 nov 2014];15(3):508-11. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en).
  13. Ursi ES, Galvão CM. Perioperative prevention of skin injury: an integrative literature review. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2006;14(1):124-31.
  14. Melnyk BM, Finout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare. 3ª ed. USA: Wolters Kluwer; 2014. 625 p.
  15. Annunziato RA, Baisley MA, Arrato N, Barton C, Henderling F, Arnon R, et al. Strangers Headed to a Strange Land? A Pilot Study of Using a Transition Coordinator to Improve Transfer from Pediatric to Adult Services. *J Pediatr*. 2013;163(6):1628-33.
  16. Eberlin M, Otto G, Krämer I. Increased medication compliance of liver transplant patients switched from a twice-daily to a once-daily tacrolimus-based immunosuppressive regimen. *Transplant Proc*. 2013;45(6):2314-20.
  17. Dopazo C, Rodriguez R, Llado L, Calatayud D, Castells L, Ramos E, et al. Successful conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in liver transplantation: observational multicenter study. *Clin Transplant*. 2012;26(1):E32-7.
  18. Beckebaum S, Lacob S, Sweid D, Sotiropoulos GC, Saner F, Kaiser G, et al. Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation. *Transplant Int*. 2011;24(7):666-75.
  19. Lieber SR, Volk ML. Non-adherence and graft failure in adult liver transplant recipients. *Dig Dis Sci*. 2013;58(3):824-34.
  20. Park ES, Peccoud MR, Wicks KA, Halldorson JB, Carithers RL Jr, Reyes JD, et al. Use of an automated clinical management system improves outpatient immunosuppressive care following liver transplantation. *J Am Med Inform Assoc*. 2010;17(4):396-402.
  21. Drent G, Haagsma EB, De Geest S, Van Den Berg AP, Ten Vergert EM, van den Bosch HJ, et al. Prevalence of prednisolone (non)compliance in adult liver transplant recipients. *Transpl Int*. 2005;18(8):960-6.
  22. Carlson MDA, Morrison RS. Study Design, Precision, and Validity in Observational Studies. *J Palliat Med*. [Internet]. 2009 [Acesso 15 jan 15];12(1):77-82. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2920077/>
  23. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Ávila M. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud Pública Méx*. [Internet]. 2000 [Acesso 1 mar 2015];42(3):230-41. Disponível em: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-3634200000300010&lng=en](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-3634200000300010&lng=en)
  24. Dharancy S, Giral M, Tetaz R, Fatras M, Dubel L, Pageaux G-P. Adherence with immunosuppressive treatment after transplantation: results from the

- French trial PREDICT. *Clin Transplant*. [Internet]. 2012 [Acesso 31 ago 15];26(3):293-9. Disponível em: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=7f6df5d2-cb85-48c2-a6f9-ef0a8f305691%40sessionmgr4002&vid=1&hid=4114>
25. Mendes KDS, Silva Junior OC, Ziviani LC, Rossin FM, Zago MMF, Galvão CM. Educational intervention for liver transplantation candidates. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. [Internet]. 2013; [Acesso 4 nov 14];21(1):419-25. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692013000100018&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692013000100018&lng=en).
26. Guimaro MS, Lacerda SS, Bacoccina TD, Karam CH, de Sá JR, Ferraz-Neto BH, et al. Evaluation of Efficacy in a Liver Pretransplantation Orientation Group. *Transplant Proc*. 2007;39(8):2522-4.
27. Bautista LE, Vera-Cala LM, Colombo C, Smith P. Symptoms of depression and anxiety and adherence to antihypertensive medication. *Am J Hypertens*. [Internet]. 2012 [Acesso 31 ago 2015];25(4):505-11. Disponível em: <http://ajh.oxfordjournals.org/content/25/4/505.short>
28. Constituição, 1988 (BR). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: Senado; 1988.
29. Nachega JB, Morroni C, Zuniga JM, Schechter M, Rockstroh J, Solomon S, et al. HIV Treatment Adherence, Patient Health Literacy, and Health Care Provider–Patient Communication: results from the 2010 AIDS Treatment for Life International Survey. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. [Internet]. 2012 [Acesso 2 set 2015];11(2):128-33. Disponível em: <http://jia.sagepub.com/content/11/2/128.full.pdf+html>
30. Al-Dakkaka I, Patela S, McCanna E, Gadkarib A, Prajapatib G, Maieseb EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *AIDS Care*. [Internet]. 2013 [Acesso 15 set 2015]; 25(4):400-14. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09540121.2012.712667>
31. Toha MR, Teoa V, Kwana YH, Raaja S, Tanc SD, Tan JZY. Association between number of doses per day, number of medications and patient's non-compliance, and frequency of readmissions in a multi-ethnic Asian population. *Prev Med Report*. [Internet]. 2014 [Acesso 10 set 15]; 1:43-7. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211335514000102>
32. Tsai KT, Chen JH, Wen CJ, Kuo HK, Lu IS, Chiu LS, et al. Medication Adherence Among Geriatric Outpatients Prescribed Multiple Medications. *Am J Geriatr Pharmacother*. [Internet]. 2012 [Acesso 10 set 15]; 10(1):61-8. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1543594611002078>
33. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, Celio J, Gauchet A, Bedouch P, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm*. [Internet]. 2014 [Acesso 10 set 15];36(1):55-69. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11096-013-9865-x>
34. Williams AB, Amico KR, Bova C, Womack JA. A Proposal for Quality Standards for Measuring Medication Adherence in Research. *AIDS Behav*. [Internet]. 2013 [Acesso 9 set 15]; 17(1):284-97. Disponível em: <http://rd.springer.com/article/10.1007/s10461-012-0172-7>
35. Montesa JM, Medinab E, Gomez-Beneytoc M, Maurinob J. A short message service (SMS)-based strategy for enhancing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia. *Psychiatry Res*. [Internet]. 2012 [Acesso 7 set 15]; 200(2-3):89-95. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178112003861>

Recibido: 17.6.2015

Aceptado: 28.3.2016

Correspondencia:

Ramon Antônio Oliveira  
Universidade de São Paulo. Escola de Enfermagem  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419  
Bairro: Cerqueira César  
CEP: 05403-000, São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: oliveiraramon@yahoo.com.br

**Copyright © 2016 Revista Latino-Americana de Enfermagem**

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY.

Esta licencia permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de su obra, incluso con fines comerciales, siempre que le sea reconocida la autoría de la creación original. Esta es la licencia más servicial de las ofrecidas. Recomendada para una máxima difusión y utilización de los materiales sujetos a la licencia.