

Adherencia terapéutica en epilepsia

Pedro Jesús Serrano Castro

Resumen

Introducción: La adherencia terapéutica es un concepto clave en las enfermedades crónicas que puede estar influenciado por múltiples variables. En el caso de la epilepsia, la adherencia terapéutica tiene consideraciones particulares en virtud de las características propias de esta enfermedad. **Material y métodos:** Realizamos una revisión de la literatura sobre la adherencia terapéutica en la epilepsia. **Resultados:** Existe una serie de variables identificadas clásicamente que actúan como factores predictores de la adherencia en la epilepsia y que pueden clasificarse según sean dependientes del paciente, de la enfermedad o del fármaco. En los últimos años, se han investigado variables específicas como el tipo de crisis, la discapacidad intelectual, el nivel económico o educativo y la coexistencia de enfermedades comórbidas psiquiátricas. **Conclusiones:** La baja adherencia terapéutica en la epilepsia es una constante con la que el neurólogo clínico debe convivir a diario, por lo que es necesario investigar su existencia en el seno de la entrevista clínica. Existe una pléyade de variables que configuran aquella situación que empuja al paciente a la falta de adherencia. Algunas pueden parecer muy evidentes, pero otras no lo son tanto. Es preciso que sepamos identificar estos factores predictores de falta de adherencia para intentar compensarlos en la medida de lo posible.

Palabras clave: Epilepsia. Adherencia. Cumplimiento. Fármacos antiepilépticos.

Abstract

Introduction: Adherence is a key concept in chronic diseases that can be influenced by multiple variables. In the case of epilepsy, therapeutic adherence has particular considerations in virtue of the characteristics of this disease.

Material and methods: We conducted a review of the literature on therapeutic adherence in epilepsy. **Results:** There are some classical predictors of adherence in epilepsy that can be classified according to whether they are dependent on the patient, the disease, or the drug. In recent years, specific variables have been investigated such as the type of crisis, intellectual disability, economic or educational level, and coexistence with comorbid psychiatric pathologies.

Conclusions: Low adherence in epilepsy is a constant in neurological clinical practice: so, it is necessary to investigate its existence in the clinical interview. Several variables determine lack of adherence in epileptic patients. Some may seem obvious, but others are not. It is necessary that we know how to identify these predictors of lack of adherence to try to compensate them as much as possible. (Kranion. 2018;13:53-8)

Corresponding author: Pedro Jesús Serrano Castro, pedro.serrano.c@gmail.com

Key words: Epilepsy. Adherence. Compliance. Antiepileptic drugs.

INTRODUCCIÓN

El concepto de adherencia terapéutica puede definirse como la «coincidencia entre el comportamiento de una persona y las recomendaciones sobre salud o prescripciones que ha recibido de su médico»¹⁻³. Si atendemos a esta definición, comprenderemos que la dimensión de este concepto se extiende a variables muy diversas, que incluyen no solo la satisfacción de las tomas recomendadas de medicamentos, sus horarios de administración, la formulación galénica utilizada y las instrucciones específicas sobre la forma de consumo, sino también otras más sutiles que pueden estar relacionadas con el estilo de vida o incluso con las actividades sociales o laborales. En este sentido, también puede ser una falta de adherencia terapéutica una transgresión dietética (p. ej., consumo de alcohol) o el no satisfacer una recomendación social (p. ej., conducir vehículos) si entre las instrucciones transmitidas existe alguna restricción en estas áreas.

En líneas generales, la adherencia terapéutica es de especial relevancia en las enfermedades crónicas. En este ámbito la disciplina exigida para seguir un determinado régimen terapéutico puede ser para muchas personas inalcanzable. En este sentido, sabemos que la epilepsia puede ser considerada el paradigma de las enfermedades crónicas que afectan a la calidad de vida de forma relevante. No en vano es la segunda enfermedad neurológica crónica después de la migraña, y se calcula que, en España, existen más de 600.000 pacientes con epilepsia y más de 200.000 con epilepsia activa, entendiendo como tal aquella que ha presentado crisis epilépticas en los últimos cinco años⁴. La literatura demuestra que, en esta enfermedad, la falta de adherencia puede producir crisis⁵⁻⁷, cuestión por otro lado lógica y esperable. Además, su condición de enfermedad de presentación inesperada y un tanto errática la convierte en un tipo de enfermedad en la que la adherencia a los tratamientos puede verse afectada por variables diversas que quizás tengan menos incidencia en otro tipo de enfermedades crónicas.

Así, por ejemplo, puede resultar interesante averiguar de qué manera puede influir el grado de control de las crisis. Podríamos intuir que una persona que lleva muchos años controlada y con un tratamiento estable puede tener problemas para seguir dicho tratamiento simplemente por dificultades para establecer en su propio marco vital la disciplina necesaria para un tratamiento a largo plazo. Sin embargo, por otra parte, podría argumentarse que, en los casos de epilepsias refractarias, en las que el tratamiento no ofrece el margen de mejoría inicialmente esperado, el paciente podría abandonar el tratamiento por perder su confianza en este.

Otro factor que podría tener influencia es el tipo de crisis. Sabemos que no todos los tipos de crisis son vividas de igual manera por los pacientes. Las epilepsias con crisis generalizadas, sobre todo si se trata de crisis convulsivas, tienen un hecho diferencial, pues se relacionan con una mayor mortalidad (incluido el fenómeno de muerte súbita en epilepsia) o un mayor número de traumatismos y sus consecuencias. Es interesante analizar de qué forma esta variable puede influir en la adherencia terapéutica.

De la misma manera, otras variables como la existencia o no de discapacidad intelectual, el nivel económico o educativo, o las enfermedades comórbidas (sobre todo de índole psiquiátrica) podrían condicionar también la adherencia por diversos factores.

Pocas han sido las ocasiones que en la literatura se han analizado todos estos factores a pesar de que, en los últimos años, la bibliografía sobre el tema ha ido en aumento en número y también en grado de sofisticación. Así, hemos evolucionado desde los primeros estudios, en la década de 1980, en los que la adherencia era determinada simplemente por la pregunta directa a los pacientes, pasando por estudios que usaban escalas semicuantitativas –como la escala de Morisky, una de las más utilizadas–, hasta los estudios más recientes, que usan sistemas electrónicos de rastreo de prescripción y consumo. Estos últimos estudios, los más fiables, nos indican que solo el 50-80% aproximadamente de los pacientes con epilepsia pueden considerarse adherentes⁸.

En este artículo trataremos de resumir las principales evidencias extraíbles de todo ese volumen de estudios publicados en los últimos 40 años y, posteriormente, analizaremos las cuestiones relacionadas con la adherencia en las situaciones especiales que hemos enumerado.

ADHERENCIA EN EPILEPSIA: CONCEPTOS GENERALES

El análisis minucioso de la literatura disponible demuestra que existe una serie de factores que condicionan la adherencia terapéutica en la epilepsia y que se resumen en la figura 1. Estos factores pueden clasificarse en tres grandes grupos dependiendo de la perspectiva desde la que se contemple el problema.

Factores relacionados con la enfermedad

Diversos estudios han identificado los siguientes factores condicionantes de la adherencia:

- Duración de la epilepsia: los estudios que han abordado esta variable han ofrecido resultados contradictorios. Así, algunos han sugerido que

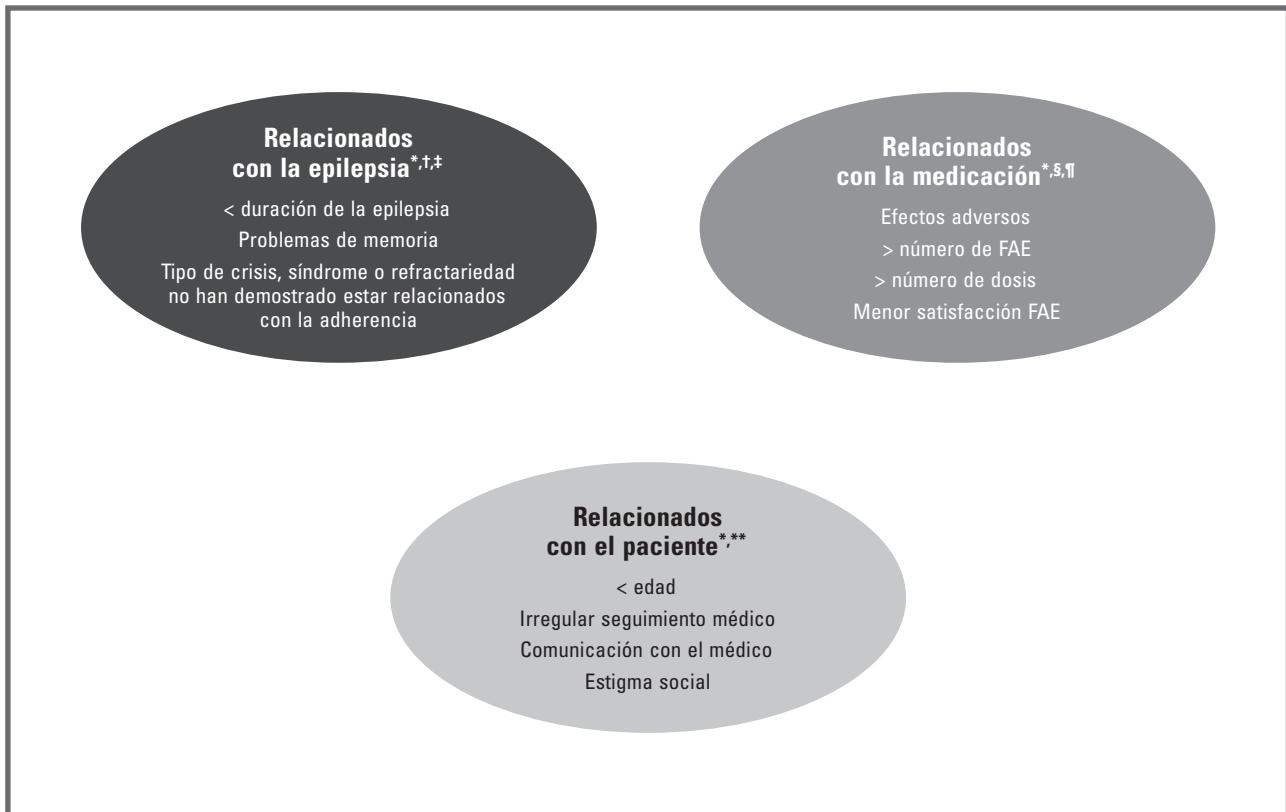


FIGURA 1. Factores condicionantes de la adherencia terapéutica en la epilepsia*§¶ (adaptado de Buck, et al.^{2*}; Mitchel, et al.^{25†}; Serrano-Castro, et al.^{9‡}; Claxton, et al.^{26§}; Cramer, et al.^{7¶}; Horne, et al.^{27***}).

las epilepsias de diagnóstico más reciente tienen mayor grado de incumplimiento terapéutico. Podría parecer lógico, dado que estos pacientes pueden estar sometidos al impacto inicial del diagnóstico de una enfermedad crónica, al tabú social asociado a esta y al propio rechazo psicológico que este diagnóstico puede producir en el caso de una enfermedad como la *epilepsia*. No es infrecuente que estos enfermos busquen una segunda opinión médica y en ocasiones no paran hasta encontrar un diagnóstico alternativo que les libere del tributo psicológico que la palabra epilepsia sigue imponiendo. Otros estudios, sin embargo, no han encontrado relación entre la adherencia terapéutica y la duración de la enfermedad. Probablemente, la confluencia de otras variables, como podría ser la calidad de la relación médico-paciente, pueda actuar como factor modificador.

– Problemas de memoria: la disfunción amnésica es un acompañante fiel en algunos tipos de epilepsia; el caso más frecuente es la epilepsia del lóbulo temporal. Los problemas de memoria constituyen una variable tenazmente relacionada con la falta de adherencia en la mayoría de los estudios disponibles. Así, un

estudio español realizado en 112 pacientes con epilepsia mostró que la principal variable predictora de los fallos de tomas fueron precisamente los problemas de memoria del paciente⁹. Abundante literatura anglosajona también refuerza estos hallazgos, al menos en los estudios clásicos, en los que la falta de memoria siempre es la causa más frecuentemente esgrimida por los pacientes para explicar los fallos de medicación².

– Grado de control de las crisis: un aspecto debatido en la literatura es si la epilepsia refractaria podría ser un factor influyente en el grado de cumplimiento terapéutico. La literatura es escasa y contradictoria en este aspecto. Así, existen estudios que no muestran una relación entre ambas variables⁹, lo que iría en contra de la idea de la existencia de una supuesta «pseudorefractariedad» por falta de adherencia, y otros en los que sí se detecta una menor tasa de cumplimiento en estos pacientes¹⁰. Curiosamente, en este último estudio el tipo de incumplimiento terapéutico más frecuente en pacientes refractarios no fue el olvido de dosis, sino precisamente todo lo contrario: estos pacientes tendían a tener incumplimiento por un exceso de medicación.

Factores relacionados con la medicación antiepiléptica

- Efectos adversos de los fármacos antiepilépticos (FAE): un FAE no tolerado es garantía de falta de adherencia. Además, no debemos olvidar que una causa importante de fallos cognitivos en pacientes epilépticos son precisamente los efectos adversos derivados de la medicación utilizada para el control de las crisis, fundamentalmente cuando hablamos de medicaciones de primera generación. En este sentido, podría darse la paradoja de que los fallos de memoria fueran al mismo tiempo causa (como vimos en el párrafo anterior) y consecuencia de la falta de adherencia en este grupo de pacientes epilépticos. Muchos estudios correlacionan la existencia de una mayor tasa de adherencia con el uso de FAE de nueva generación, que, entre otras ventajas, mejoran el perfil de efectos adversos de los fármacos clásicos¹¹.
- Complejidad del tratamiento: otro factor incontrovertiblemente ligado a la menor adherencia terapéutica es la mayor complejidad de los tratamientos propuestos. Sabemos a ciencia cierta que los tratamientos con dosis fragmentadas, múltiples tomas diarias o que incluyan diversos FAE con instrucciones particulares para su administración se correlacionan con un mayor nivel de fallos terapéuticos. En este sentido, una contribución de especial interés de los FAE de tercera generación con pautas posológicas en régimen de dosis única diaria ha sido, precisamente, la mejoría en el perfil de adherencia^{9,12}. Otras variables también relacionadas con la medicación pueden tener interés y a veces son minusvaloradas. Es el caso, por ejemplo, de las formulaciones galénicas que suponen un impedimento para su administración en determinados grupos de edad como los ancianos. Así, los comprimidos voluminosos pueden hacer resentir el cumplimiento terapéutico en esos grupos de edad¹³.

Factores relacionados con el paciente

Por último, no podemos olvidar los factores íntimamente relacionados con las características de los pacientes que también determinan la adherencia terapéutica. Entre ellos, la literatura menciona los siguientes:

- Edad: diversos estudios identifican la menor edad del paciente con un mayor riesgo de incumplimiento, sobre todo en la etapa de

la adolescencia, donde predominan actitudes inconformistas ante la vida y de rebeldía que pueden justificar precisamente el incumplimiento terapéutico como forma de protesta o falta de aceptación del diagnóstico^{14,15}. Un estudio específicamente diseñado para la evaluación de los factores que subyacen a la falta de adherencia en pacientes adolescentes identificó como principales factores de riesgo los siguientes: bajo estatus socioeconómico, mayor nivel de efectos adversos subjetivos, mayores barreras sociales al tratamiento (reportadas por familiares) y mayor nivel de conflictos familiares¹⁶.

– Relación médico-paciente: este es un aspecto fundamental para la potenciación de la adherencia terapéutica en general. Solo el paciente que deposita de forma clara su confianza en el médico que lo atiende seguirá de forma fiel sus instrucciones. Por tanto, la empatía en la relación profesional entre el médico y su paciente constituye la principal herramienta al alcance del neurólogo para mejorar la adherencia. Muchos estudios han corroborado esta afirmación¹⁷. Por otro lado, también es un factor repetido de forma abundante en la literatura el impacto positivo que tiene la estructuración del seguimiento médico en forma de consultas especializadas en el grado de cumplimiento de las instrucciones médicas, máxime si el seguimiento lo realiza el mismo profesional, pues es la situación ideal para generar ese ambiente de confianza mutua que redunda finalmente en la adherencia.

– Estigma social: bajo este epígrafe incluimos un conjunto de variables, algunas de ellas intangibles, que pueden condicionar de forma importante la adherencia terapéutica en una enfermedad como la epilepsia, rodeada aún de un tabú social. Así, la literatura demuestra que cuando las instrucciones terapéuticas incluyen medidas que pueden trascender socialmente (p. ej., cuando imponemos pautas terapéuticas que incluyen tomas de dosis insertas en la actividad social o laboral del paciente), tenemos la seguridad de que eso se convertirá en un inconveniente, tal vez insalvable, para personas activas laboralmente que prefieren vivir su enfermedad en la intimidad. Los profesionales deben tener en cuenta estos extremos a la hora de decidir las instrucciones terapéuticas. Por este motivo, el tratamiento debe estar adaptado a las condiciones de vida de nuestros pacientes.

ADHERENCIA EN EPILEPSIA: CONCEPTOS ESPECÍFICOS

En los últimos años, algunos estudios han analizado aspectos específicos pocas veces examinados previamente en relación con la adherencia terapéutica que pueden influir en esta. Los que nos han llamado más la atención son los siguientes:

- **Tipo de crisis:** un estudio reciente identifica las epilepsias en las que predominan las crisis generalizadas como las más frecuentemente asociadas a incumplimientos terapéuticos¹⁸. Este dato adquiere especial relevancia, puesto que precisamente son estos tipos de epilepsia los que se asocian con un mayor grado de morbimortalidad. De esta manera, adquiere mayor trascendencia el poner en marcha en este grupo de pacientes herramientas clínicas para intentar mejorar la detección de la falta de adherencia. No obstante, estudios previos no habían tenido estos resultados¹⁹, por lo que no podemos establecer esta conclusión de manera definitiva. De forma indirecta, sin embargo, podemos intuir que las crisis generalizadas suelen ser más prevalentes precisamente en la franja de edad más afecta por incumplimientos terapéuticos: la adolescencia.
- **Discapacidad intelectual:** estudios recientes han analizado este aspecto y han concluido que la adherencia terapéutica en este subgrupo específico de pacientes con epilepsia está directamente relacionada con lo que los autores denominan «soluciones de vida». Así, comprueban que aquellos pacientes institucionalizados tienen una mayor adherencia al tratamiento (probablemente por responsabilidad «subrogada» sobre el mismo) que los que viven en sus domicilios o de forma «semidependiente»²⁰. Obviamente, estos pacientes mejoran mucho su cumplimiento cuando otra persona controla y se hace responsable de dichos tratamientos.
- **Estatus socioeconómico y educativo:** los estudios clásicos ya habían identificado el bajo nivel de ingresos económicos como un factor de riesgo para la escasa adherencia terapéutica²¹, asumiendo la dificultad para el acceso a la medicación recomendada en este colectivo. Sin embargo, en los últimos años diversos estudios han profundizado en este tema y han analizado otros factores relacionados con este hallazgo. Nakhutina, et al. han encontrado que los pacientes con bajo estrato socioeconómico que puntúan mal en la escala de Morisky son los que expresan mayor desconfianza en la eficacia de las

medicaciones y están convencidos de que son fármacos peligrosos, lo que hace que no los tomen, aunque tengan capacidad económica para ello²².

Los colectivos aún más singulares desde el punto de vista cultural pueden tener causas de incumplimiento terapéutico bien diferentes. Así, en 2012 vio la luz un estudio realizado en una minoría étnica de Kenia en donde el principal factor predictor de incumplimiento terapéutico que afloró fue la prevalencia de algunos sentimientos religiosos de inspiración animista. Estos estudios nos sugieren que la principal actividad sobre estos colectivos debe ser la educativa.

– **Comorbilidad psiquiátrica:** la comorbilidad psiquiátrica es muy frecuente en la epilepsia, tanto en forma de distimia depresiva como de ansiedad e incluso de cuadros psicóticos. La manera en que esta comorbilidad, que aparece en más del 50% de los pacientes con epilepsia, afecta a la adherencia terapéutica se ha analizado en estudios realizados en los últimos años. Así, Ettinger, et al. realizaron un estudio con 465 pacientes que demostró que los pacientes que puntuaban peor en las escalas de depresión (NDDI-E) eran también los que tenían mayores problemas de adherencia, y este dato fue independiente de otras variables²³. Se obtuvieron hallazgos parecidos en otro estudio realizado en la Universidad de Columbia²⁴, aunque en este caso también se intentó correlacionar simultáneamente con los problemas de memoria, y se encontró que las puntuaciones bajas en los cuestionarios de depresión se relacionaban con una peor adherencia, no así las puntuaciones de memoria objetiva.

CONCLUSIONES

La baja adherencia terapéutica en la epilepsia es una constante con la que el neurólogo clínico debe convivir a diario, por lo que es necesario investigar su existencia en el seno de la entrevista clínica, pues de ella derivan importantes cuestiones relacionadas con la morbilidad e incluso con la mortalidad asociadas a esta enfermedad. Existe una pléyade de variables que configuran aquella situación que empuja al paciente a la falta de adherencia. Algunas pueden parecer muy evidentes, pero otras no lo son tanto. Es preciso que sepamos identificar estos factores predictores de falta de adherencia para intentar compensarlos en la medida de lo posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asadi-Pooya AA. Drug compliance of children and adolescents with epilepsy. *Seizure*. 2005;14(6):393-5.
2. Buck D, Jacoby A, Baker GA, Chadwick DW. Factors influencing compliance with antiepileptic drug regimes. *Seizure*. 1997;6(2):87-93.
3. Takaki J, Yano E. Possible gender differences in the relationships of self-efficacy and the internal locus of control with compliance in hemodialysis patients. *Behav Med*. 2006;32(1):5-11.
4. Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos JF, Sánchez-Alvarez JC, Parejo-Carbonell B, Quiroga-Subirana P, et al. Adult Prevalence of Epilepsy in Spain: EPIBERIA, a Population-Based Study. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:602710.
5. Specht U, Elsner H, May TW, Schimichowski B, Thorbecke R. Postictal serum levels of anti-epileptic drugs for detection of noncompliance. *Epilepsy Behav*. 2003; 4(5):487-95.
6. May TW, Berkenfeld R, Dennig D, Scheid B, Hausfeld H, Walther S, et al. Patients' perspectives on management and barriers of regular antiepileptic drug intake. *Epilepsy Behav*. 2018;79:162-8.
7. Cramer JA, Glassman M, Rienzi V. The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav*. 2002;3(4):338-42.
8. Faught E. Adherence to antiepilepsy drug therapy. *Epilepsy Behav*. 2012;25(3): 297-302.
9. Serrano-Castro PJ, Pozo-Muñoz C, Alonso-Morillejo E, Martos-Méndez MJ, Bretón-Nieto B. [Factors linked to adhesion to treatment in patients with refractory and non-refractory epilepsy]. *Rev Neurol*. 2011;53(12):721-8.
10. Carpentier N, Jonas J, Frisman S, Vignal JP, Rikir E, Baumann C, et al. Direct evidence of nonadherence to antiepileptic medication in refractory focal epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(1):23-6.
11. Aldenkamp AP, De Krom M, Reijs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 4:21-9.
12. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97.
13. Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, García A, Rocamora R, Pardo-Merino A, García-García P. Adhesión al tratamiento con levetiracetam: estudio observacional retrospectivo no intervencionista. *Rev Neurol*. 2016;62(11):481-6.
14. Trinka E. Ideal characteristics of an antiepileptic drug: how do these impact treatment decisions for individual patients? *Acta Neurol Scand Suppl*. 2012; 126(194):10-8.
15. Shetty J, Greene SA, Mesalles-Naranjo O, Kirkpatrick M. Adherence to anti-epileptic drugs in children with epilepsy in a Scottish population cohort. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(5):469-74.
16. Smith AW, Mara CA, Modi AC. Adherence to antiepileptic drugs in adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;80:307-11.
17. O'Rourke G, O'Brien JJ. Identifying the barriers to antiepileptic drug adherence among adults with epilepsy. *Seizure*. 2017;45:160-8.
18. Gurumurthy R, Chanda K, Sarma G. An evaluation of factors affecting adherence to antiepileptic drugs in patients with epilepsy: a cross-sectional study. *Singapore Med J*. 2017;58(2):98-102.
19. Liu J, Liu Z, Ding H, Yang X. Adherence to treatment and influencing factors in a sample of Chinese epilepsy patients. *Epileptic Disord*. 2013;15(3):289-94.
20. Horn CL, Touchette P, Nguyen V, Fernandez G, Tournay A, Plon L, et al. The relationship between living arrangement and adherence to antiepileptic medications among individuals with developmental disabilities. *J Intellect Disabil Res*. 2015;59(1):48-54.
21. Hazzard A, Hutchinson SJ, Krawiecki N. Factors related to adherence to medication regimens in pediatric seizure patients. *J Pediatr Psychol*. 1990;15(4):543-55.
22. Nakhutina L, Gonzalez JS, Margolis SA, Spada A, Grant A. Adherence to antiepileptic drugs and beliefs about medication among predominantly ethnic minority patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;22(3):584-6.
23. Ettinger AB, Good MB, Manjunath R, Edward Faught R, Bancroft T. The relationship of depression to antiepileptic drug adherence and quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014;36:138-43.
24. McAuley JW, Passen N, Prusa C, Dixon J, Cotterman-Hart S, Shneker BF. An evaluation of the impact of memory and mood on antiepileptic drug adherence. *Epilepsy Behav*. 2015;43:61-5.
25. Mitchell WG, Scheier LM, Baker SA. Adherence to treatment in children with epilepsy: who follows "doctor's orders"? *Epilepsia*. 2000;41(12):1616-25.
26. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296-310.
27. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res*. 1999;47(6):555-67.