

11262
14
31

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DETERMINACION DE FACTORES DE RIESGO PARA
INCUMPLIMIENTO TERAPEUTICO EN PACIENTES CON
EPILEPSIA**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS**

P R E S E N T A:

EFRAIN SANTIAGO RODRIGUEZ

**TUTOR : VICTOR SALES CARMONA
COTUTOR : RICARDO RAMOS RAMIREZ**

LUGAR DE REALIZACION :

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
UNIDAD DE NEUROLOGIA**

MEXICO D.F.

OCTUBRE DE 1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INDICE	PAGINA
DEDICATORIA	3
AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	5
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
METODOLOGIA	18
RESULTADOS	28
DISCUSION	36
BIBLIOGRAFIA	40

DEDICATORIA**A MARTHA Y ALEJANDRO**

Por darme un extraordinario motivo por vivir y aprender que la Ciencia es sólo uno más de los tópicos de la vida

A MIS PADRES

Sin ustedes no sería yo

A LOS PACIENTES CON EPILEPSIA

Por la ayuda incomparable que a este trabajo proporcionaron y que estóicamente viven los sufrimientos de la vida, pero gozan de los momentos de alegría.

A LAS NEUROCIENCIAS

Por su extraordinaria complejidad, por provocar el reto diario de no olvidar y aprender más. Por permitirme día a día vivir siendo lo que me ha gustado ser.

A LOS QUE CON SU TRABAJO HAN DESARROLLADO LA INFORMATICA

Sin ellos la realización de este trabajo hubiera sido ardua, difícil y tal vez no grata.

A LOS INVESTIGADORES MEXICANOS**DR. ARTURO ROSEMBLUETH****DR. RAUL HERNANDEZ PEON****DR. RUY PEREZ TAMAYO**

Gracias a sus escritos se despertó en mí el deseo de efectuar la Maestría y dedicar parte de mi vida a la Investigación

AGRADECIMIENTOS

AL DR. VICTOR SALES CARMONA

*A TODOS MIS PROFESORES DE LA MAESTRIA
EN CIENCIAS MEDICAS*

*AL SERVICIO DE NEUROLOGIA CLINICA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO*

*AL DEPTO DE PSICOLOGIA CLINICA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO*

RESUMEN

Objetivo : Identificar y cuantificar los factores de riesgo asociados a incumplimiento terapéutico en pacientes con epilepsia.

Diseño : Estudio de casos y controles anidado dentro de una cohorte, estudiando trece factores posiblemente implicados en el incumplimiento terapéutico.

Material y Métodos : Se estudiaron en forma prospectiva, a pacientes con epilepsia atendidos en la Unidad de Neurología del Hospital General de México. Los factores estudiados incluyeron características propias del paciente, de la enfermedad y de la relación médico paciente. La determinación de incumplimiento se realizó por medio de un seguimiento de seis meses utilizando la determinación de niveles séricos. En forma adicional se estudiaron otros métodos incluyendo la cuenta directa de tabletas de los antiepilépticos, opinión del médico y del paciente. El análisis estadístico incluyó determinación de asociación por medio de la razón de momios, la significancia se evaluó por medio de Chi cuadrada y con los factores significativos se efectuó un análisis de regresión logística.

Resultados : Ingresaron al estudio 157 pacientes, de los cuales se eliminaron 7. Se estudiaron un total de 150 pacientes, de los cuales 66 fueron incumplidores y 84 cumplidores. De los factores estudiados siete muestran una asociación significativa y una razón de momios mayor de 3, sin embargo posterior al análisis de regresión logística solo el número total de tabletas y el nivel intelectual demostraron una asociación significativa a incumplimiento terapéutico. La presencia simultánea de estos factores incrementa en 3.66 veces el riesgo de incumplimiento terapéutico.

Conclusiones : Los pacientes con epilepsia con un coeficiente intelectual inferior que requieren más de tres tabletas de uno o más antiepilépticos tienen un riesgo de 3.66 veces mayor de no adherirse al tratamiento antiepiléptico en relación a pacientes epilépticos sin estos factores.

ANTECEDENTES

Definición.

La epilepsia se define como la presencia de crisis recurrentes y estereotipadas provocadas por una despolarización anormal, brusca, excesiva y autolimitada de un grupo de neuronas del SNC. Etimológicamente la palabra epilepsia proviene del griego epilambano, que significa sorprender o tomar por sorpresa¹.

Clasificación.

Esta entidad agrupa varias alteraciones del sistema nervioso central (SNC), las cuáles se han clasificado desde varios aspectos: tipo de crisis, etiología, edad de inicio y grado de control.

La primera clasificación surge a finales del siglo pasado, cuando a las crisis convulsivas tónico clónico generalizadas (TCG) se les denomina "gran mal" y a las crisis de ausencias (AU) "pequeño mal". Esta denominación se utilizó por mucho tiempo.²

Es en la década de los 30s cuando la utilización del electroencefalograma (EEG) en el diagnóstico de la epilepsia proporciona una gran cantidad de información que permite efectuar una clasificación electroclínica de las crisis epilépticas. En 1981 la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) publica un consenso que clasifica a las crisis en generalizadas y parciales. Las generalizadas las divide en TCG, AU y crisis mioclónicas. Las parciales en simples o complejas³.

A partir de la clasificación de 1985, la ILAE introduce el término síndrome epiléptico para referirse a las epilepsias que poseen características distintivas como la edad, sexo y tipo de crisis y que tienen un tratamiento y pronóstico característico⁴.

Actualmente la clasificación aceptada es la propuesta por la ILAE en 1989, esta clasificación continúa utilizando el concepto de síndrome epiléptico, pero además utiliza elementos de la clasificación de 1981. Como parámetros principales maneja dos aspectos adicionales: la etiología y el tipo de crisis. Para tal efecto se dividen a las epilepsias en primarias o secundarias y con crisis generalizadas o parciales. De las divisiones previas existe una gran cantidad de combinaciones y subdivisiones⁵.

FALTA PAGINA

No. 7

Epidemiología.

La prevalencia varía en diversas series entre 1.5 hasta 27.6 por 1000, dependiendo de la población estudiada y de los criterios clínicos de definición de la enfermedad. Esta gran variabilidad se puede apreciar en el siguiente cuadro :

LUGAR	AÑO	PREVALENCIA*	INVESTIGADOR
ROCHESTER. USA	1955	3.8	KURLAND
JERUSALEN. ISRAEL	1960	3.3	LEIBOWITZ
ISLANDIA	1960	3.7	GUDMUNDSON
CARLISLE.G.BRETAÑA	1961	5.6	BREWIS
NIGATA. JAPON	1964	1.5	SATO
ROCHESTER. USA	1965	6.3	HAUSER
WASHINGTON. USA **	1973	18.6	ROSE
OREGON. USA **	1974	9.7	MEIGHAN
BOGOTA.COLOMBIA **	1974	24.0	GOMEZ
MELIPILLA. CHILE **	1975	27.6	CHIOFALO
TLALPAN. MEXICO **	1976	18.2	RUBIO
COYOACAN.MEXICO**	1978	16.0	GUTIERREZ
HABANA. CUBA **	1980	8.7	PASCUAL

• Por 1000 Habitantes. ** Población Infantil. ⁽¹⁾

Es de hacer notar que los estudios efectuados en población infantil tienen una prevalencia mayor a la de los adultos. Lo anterior se puede explicar por la presencia de epilepsias autolimitadas como las ausencias infantiles, la epilepsia rolándica benigna y las crisis febriles. Las crisis de ausencia caracterizadas por breves períodos de pérdida de la conciencia, la epilepsia rolándica benigna por crisis parciales motoras generalmente nocturnas y las crisis asociadas a fiebre ⁽¹⁾.

En nuestro medio, también en niños, se encuentra entre el 16.0 y 18.2 por 1000 habitantes. Es mayor que en Cuba y menor que en Chile y Colombia. En países desarrollados la prevalencia es similar ⁽¹⁾.

Manifestaciones Clínicas.

Los pacientes con epilepsia pueden presentar diversas manifestaciones dependiendo de la o las regiones del SNC afectadas por la despolarización anormal de las neuronas epileptogénicas. Clasificadas dentro del grupo de las crisis generalizadas y seguramente las más conocidas son las TCG las cuales se caracterizan por contracciones musculares inicialmente tónicas y posteriormente clónicas que afectan a todos los grupos musculares. Se acompañan siempre de pérdida del estado de despierto, incontinencia de esfínteres y mordedura de la mucosa oral. Tiene una duración de 1 a 2 minutos y es seguida de un período posictal manifestado por un estado de confusión de breve duración ⁸.

Las crisis de ausencia se caracterizan por períodos breves en los cuales el paciente se encuentra aislado del medio externo, sin perder el tono postural y sin período posictal. Generalmente se presentan en la infancia, muchas veces al día y pueden ser causa de retardo en el aprendizaje. Suelen, en la mayoría de los casos desaparecer al entrar a la edad adulta ⁹.

Las crisis mioclónicas son sacudidas musculares bruscas que afectan predominantemente a las extremidades, sin alteración del estado de conciencia y que ocasionalmente pueden provocar caídas desde la altura del paciente. Las crisis mioclónicas están presentes en una gran variedad de síndromes epilépticos. Las crisis parciales por el contrario tienen un inicio focal en cierta región de la corteza cerebral y pueden permanecer aisladas o presentar una generalización secundaria. Dependiendo de la región el paciente puede tener manifestaciones motoras, sensitivas, visuales, auditivas etc. ¹⁰.

Las crisis parciales complejas (CPC) se caracterizan por tener su origen en alguna de las estructuras que conforman el sistema límbico, implicado en el control emotivo del comportamiento y de circuitos neuronales relacionados a la memoria y la olfacción. De tal forma que los pacientes afectados de este tipo de crisis, manifiestan síntomas señales como la percepción de olores desagradables, sensación de lo ya visto, macropsias o micropsias. Estas crisis se pueden acompañar de pérdida de la conciencia con automatismos del vestir, la marcha, etc. Generalmente duran entre 40 y 60 s. y el período posictal es muy discreto. Las crisis parciales sobre todo en los adultos son secundarias a una lesión irritativa como la neurocisticercosis, malformaciones vasculares, neoplasias y otras causas menos frecuentes ¹¹.

Diagnóstico.

La descripción cuidadosa por parte de la persona que observa una crisis epiléptica es fundamental en el diagnóstico; sólo en raras ocasiones los médicos tienen la oportunidad de observar el tipo de crisis que aqueja al paciente. De tal forma que la descripción de las manifestaciones pre, pos e ictales son sumamente importantes ya que permiten identificar si las crisis son generalizadas o parciales y determinar el posible sitio del foco epileptógeno¹².

En forma adicional el EEG nos permite confirmar la presencia de actividad paroxística y determinar si se trata de actividad generalizada o focal y la región inicial de despolarización. El EEG nos permite efectuar el diagnóstico diferencial con otras alteraciones paroxísticas no epilépticas como el síncope, la migraña, las crisis de pánico, trastornos somatoformes, etc. La sensibilidad y especificidad del EEG son del 60 y 75 % respectivamente¹³.

En los casos en que clínicamente o por el EEG se sospecha la posibilidad de un inicio focal y sobre todo si se trata de pacientes mayores a los 20 años, es imperativo efectuar estudios de neuroimagen como la tomografía axial computada (TAC) y en forma subsecuente imagen por resonancia magnética (IRM) para identificar lesiones de tipo irritativo¹⁴.

En la última década la tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) han permitido el estudio del flujo sanguíneo y del metabolismo de los pacientes con epilepsia¹⁵.

Finalmente, del diagnóstico exacto y la clasificación adecuada del tipo de epilepsia, dependerá el tratamiento exitoso de los pacientes con epilepsia.

Tratamiento.

El tratamiento farmacológico fue iniciado desde el siglo pasado, en 1857, Locock usó el bromuro de potasio para el tratamiento de las crisis epilépticas catameniales. Posteriormente en 1912, se utilizaron los barbitúricos representados por el fenobarbital. La eficacia del fenobarbital ha sido desde entonces reconocida, sin embargo las reacciones adversas manifestadas, sobre todo en niños, por somnolencia o

hiperactividad y disminución en la capacidad cognitiva han limitado su uso. Actualmente ha sido sustituido por medicamentos con reacciones adversas menores ¹⁷.

En 1938, Merritt y Putnam, descubrieron la difenilhidantoína (DFH) y rompieron con el concepto de que un medicamento antiepiléptico eficiente debería necesariamente tener acciones sedantes. Aún en el momento actual es uno de los medicamentos de primera línea para el control de las CCTCG. No obstante desde los primeros estudios se describieron reacciones adversas como hiperplasia gingival, hirsutismo y atrofia cerebelosa dentro de las más frecuentes con su uso crónico ¹⁷.

La carbamazepina (CBZ) se sintetizó en 1952 y los primeros ensayos clínicos se efectuaron a finales de dicha década. Posteriormente se demostraría su utilidad en las crisis TCG y sobre todo en las CPC. Sus reacciones adversas más frecuentes incluyen somnolencia, ataxia, leucopenia, incremento en las transaminasas y rash cutáneo. Afortunadamente estas reacciones se presentan en forma transitoria en las primeras fases del tratamiento ¹⁸.

En la década de los 60's se utilizó clínicamente el valproato, que demuestra eficacia en el control de las crisis de ausencia, mioclónicas y TCG presentes en las epilepsias primarias. En lactantes se han reportado casos de insuficiencia hepática fulminante. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen la caída del cabello, ganancia ponderal, náusea y vómito. Estas reacciones frecuentemente remiten al disminuir la dosis. ¹⁹.

Existen otros medicamentos como algunas benzodiazepinas, la primidona y la etosuximida que tienen un uso muy restringido entre los antiepilépticos, debido a que en forma similar al fenobarbital provocan deterioro cognitivo en forma muy importante y su eficacia antiepiléptica es menor que la de los medicamentos referidos previamente ²⁰.

Recientemente se han sintetizado nuevos fármacos que prometen mayor eficacia antiepiléptica, sobre todo en el reducido grupo de pacientes de difícil control: lamotrigina, vigabatrin, gabapentin y progabide ²¹.

En la actualidad el tratamiento farmacológico de esta entidad puede controlar totalmente la enfermedad en el 85 % a 90 % de los casos tratados. Los medicamentos antiepilépticos actualmente disponibles, ya sea solos o en combinación, representados principalmente por la DFH, la CBZ y el VAL han demostrado ser eficaces en el control y eventualmente la curación de los pacientes con epilepsia ²². Sin embargo, la utilidad

farmacológica ha demostrado una efectividad menor debido a la falta de adherencia terapéutica que puede variar del 30 al 50 %²³.

En forma adicional los pacientes con epilepsia necesitan modificar los hábitos que impiden un control adecuado de su enfermedad. Los más importantes son la ingestión de bebidas alcohólicas y otros estimulantes del SNC, así como el desvelo. Aunque el alcohol aumenta el umbral epiléptico, en la etapa de supresión, éste disminuye, de tal forma que se incrementa el riesgo de crisis convulsivas²⁴.

El control rápido y total de las crisis es importante porque influye en el pronóstico final de curación de la enfermedad. Se ha demostrado que la falta de control de las crisis convulsivas produce un deterioro progresivo principalmente de las funciones cerebrales superiores, además de los riesgos constantes que en cada crisis existen, como broncoaspiración, quemaduras, traumatismos, etc.²⁵.

Adherencia terapéutica.

La adherencia terapéutica se define como el grado de concordancia entre las indicaciones médicas y lo realizado por el paciente. De tal forma que podemos dividir a las indicaciones médicas en dos grandes grupos, las referidas a los medicamentos y las que incluyen indicaciones en relación al estilo de vida adecuado para determinada enfermedad²⁶.

El cumplimiento terapéutico depende de cuatro parámetros principales:

- 1.- Las características de la enfermedad. Se refiere al tipo de enfermedad, aguda o crónica, si existe un tratamiento curativo o paliativo y si existen complicaciones que pongan en peligro la vida del paciente.
- 2.- Las características del paciente. Evidentemente existe una gran variación individual, de tal forma que aunque dos pacientes tuvieran exactamente la misma enfermedad el resultado final podría ser diferente, debido a que existen características propias de cada paciente que modifican este resultado. Dentro de las mencionadas se encuentran la edad, el sexo, la escolaridad, la ocupación, el tipo de personalidad, el nivel intelectual y socioeconómico.
- 3.- El tratamiento. Se refiere las características de cada fármaco indicado, el sabor, la presentación, la vía de administración, la frecuencia, el número de medicamentos y las reacciones adversas que son las más importantes. Otro factor importante sobre todo en pacientes de nivel socioeconómico bajo es el precio del

medicamento ya que suponemos que puede determinar la suspensión del tratamiento indicado, en particular en enfermedades crónicas en donde el tratamiento es a largo plazo.

4.- La relación médico-paciente. Aunque poco estudiada, tiene gran importancia teórica ya que existen muchos factores que influyen en la decisión final del paciente de seguir o no las indicaciones médicas. Algunos aspectos estudiados son la calidad de la atención médica recibida, el grado de satisfacción del paciente con la atención y la información que el paciente recibe de parte del médico²¹.

La falta de adherencia terapéutica no es un fenómeno privativo de los pacientes con epilepsia. Ha sido ampliamente estudiado en enfermedades agudas y crónicas. En el caso de estas últimas las más estudiadas han sido la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HA) y el asma bronquial (AB). En estos estudios se ha determinado que los factores más relevantes que influyen en la adherencia terapéutica, son el grado de control de la enfermedad, el número de medicamentos indicados y la frecuencia con que son administrados

28-29-30

Existen algunos estudios que intentan cambiar los factores implicados en el cumplimiento terapéutico de pacientes con epilepsia. Se ha analizado si la modificación de la frecuencia de la administración de los antiepilépticos aumenta el cumplimiento. Estos estudios han determinado que cuando se administran una vez al día el cumplimiento es de 87.5 %, en cambio cuando es 4 veces al día disminuye al 39 %. Sin embargo el gran inconveniente de este tipo de estudios es que determinan exclusivamente uno solo de los factores implicados en el cumplimiento terapéutico y hacen a un lado los factores adicionales que sin duda tienen una importancia fundamental. Aceptar que sólo la frecuencia con la que se administra un medicamento es el determinante del cumplimiento sería una postura reduccionista muy criticable en el problema complejo del cumplimiento terapéutico. En el estudio referido el tamaño de la muestra es pequeño y el tiempo medio de seguimiento fue muy corto (14 semanas)³¹⁻³².

Por lo anterior y con una visión multicausal, es factible que existan otros factores adicionales a la frecuencia de la dosis de administración que estén influyendo en el cumplimiento de los pacientes con epilepsia. En el caso de otras enfermedades crónicas como la HA y la DM el objetivo del tratamiento es disminuir la sintomatología y evitar las complicaciones tardías. Es patente que tanto en la DM como en la HA, los

resultados del control de la enfermedad tardan años en reflejar una disminución en las complicaciones y esto muchas veces es un fenómeno de conjunto más que una apreciación individual.

En el caso de la epilepsia el paciente percibe las repercusiones del tratamiento en forma inmediata a través de la reducción o incremento en el número de crisis. Esto parecería tener importancia debido a que la epilepsia es una enfermedad que está rodeada de un sinúmero de mitos sociales y mágico-religiosos que implican riesgos potenciales para el paciente y los que lo rodean. De tal forma que una crisis puede repercutir en cuestiones familiares, laborales, escolares y sociales³³.

Además de la adherencia farmacológica existen factores adicionales en el buen control de un paciente con epilepsia: la abstinencia alcohólica y otros estimulantes del SNC, la falta de sueño regular, etc. Estos factores se combinan con toda la gama de adherencia terapéutica. Así, existen pacientes que pueden tener alta adherencia farmacológica pero con dificultad para desprenderse de hábitos alcohólicos, tabáquicos etc.³⁴.

Hasta el momento se han efectuado estudios que identifican algunos factores asociados a incumplimiento principalmente en DM e HA. En el caso de la epilepsia es posible que comparta factores ya identificados para estas enfermedades. Suponemos que por las características distintivas de esta enfermedad existen factores adicionales de incumplimiento.

En el caso de pacientes con epilepsia los factores de incumplimiento identificados hasta el momento son los siguientes:

El grado de control de la enfermedad. La forma de evaluarlo es por medio de la reducción en el número de crisis que presenta el paciente antes y después de haber iniciado un tratamiento. Al existir una diferencia notable entre el número de crisis pre y postratamiento, esto puede implicar en forma positiva o negativa sobre la necesidad de cumplir con el tratamiento. Sin embargo, si no existe una reducción fácilmente apreciable por el paciente, la posibilidad de continuar un tratamiento en apariencia sin ninguna utilidad, disminuye. No obstante, la decisión de continuar o no con el tratamiento, dependerá de la acción de varios factores, entre los que podemos mencionar, la personalidad del paciente, los conceptos que tenga de la enfermedad etc. De tal forma que existe toda una gama de posibilidades a determinar²⁷.

El segundo punto implicado en el cumplimiento son las reacciones adversas al iniciar el tratamiento, algunos medicamentos, especialmente el fenobarbital y la CBZ producen somnolencia, mareos, náusea en etapas

iniciales, las cuales desaparecen en el curso de unas semanas, pero si el paciente desconoce estas alteraciones, es posible que a pesar de que exista una reducción o ausencia de crisis, abandone el tratamiento por estas reacciones ²⁵.

El tercer punto está en relación con la personalidad del paciente. Se sabe que la personalidad determina en gran parte las respuestas que se tienen ante un evento externo, no es de extrañar que en el caso de las indicaciones médicas, éstas jueguen un papel importante. Así es factible que un paciente con una personalidad obsesiva-compulsiva se adhiera más al tratamiento o incluso exagere las recomendaciones; en el otro extremo está la posibilidad de los pacientes con personalidad asténica, los cuales toman con poca seriedad su enfermedad y el tratamiento. A pesar de esto, no conocemos como se comportarían pacientes con personalidades diferentes y si realmente este factor es importante ²⁵.

El cuarto punto, es el grado de satisfacción que el paciente obtiene de la consulta médica en la que le fue indicado el tratamiento. Se postula que el paciente con un grado de satisfacción mayor tendrá un cumplimiento más elevado ³⁶.

El quinto factor está relacionado a la información que el paciente recibe del médico en torno a su enfermedad, al tratamiento, dosificación, duración y reacciones adversas. Es evidente que esta información es transmitida o bien recibida directamente por los familiares implicados en el cuidado del paciente, como son padres, hermanos, cónyuge, etc. En ocasiones podemos esperar que no existe un familiar de apoyo y que esto determine mayor alteración en la dinámica familiar ³⁷⁻³⁸.

Uno de los problemas en todos los estudios sobre cumplimiento terapéutico, se refiere al método empleado para detectar el cumplimiento. Dentro de estos métodos los más objetivos son los que se refieren a la medición del cumplimiento farmacológico. El medir indicaciones referentes a estilo de vida son más difíciles ya que en estos casos se tiene que confiar en lo referido por el paciente o bien por los familiares cercanos. La información que proporciona el familiar o el paciente mismo generalmente no es muy confiable, toda vez que cuando se compara la información acerca del cumplimiento farmacológico con la obtenida por métodos más exactos como los niveles séricos o la cuenta de tabletas generalmente existe escasa concordancia. En estudios pasados se ha demostrado que el concepto del médico sobre el grado de cumplimiento de su paciente es también un método de baja sensibilidad y especificidad y por lo tanto de poca utilidad ³⁹.

Entre los métodos de estudio más precisos se encuentran las visitas sorpresa al domicilio de los pacientes para efectuar una cuenta del número de tabletas indicadas y el compararla con el número real. éste era el método con mayor utilidad hasta hace algunos años ²⁶.

En algunos medicamentos es posible determinar sus niveles séricos. En el caso de los antiepilépticos existe una buena correlación entre la dosis ingerida y la concentración sérica dentro de rangos determinados como terapéuticos. En mediciones seriadas se ha determinado que si el coeficiente de variación de niveles sucesivos es mayor a 20 % puede ser un indicador de bajo cumplimiento. en forma adicional a los niveles terapéuticos ³⁰⁻³¹.

Posteriormente, se han propuesto técnicas más novedosas con la finalidad de mejorar la determinación de la cantidad del medicamento ingerido. Con tal fin se han efectuado estudios por medio de la determinación de CBZ y DFH en cabellos, por medio de cromatografía líquida, se determinó una buena correlación con las mediciones efectuadas durante un mes. De tal forma que los valores detectados por esta técnica nos informan sobre la cantidad de medicamento ingerido durante los últimos treinta días. Desafortunadamente es una técnica de con escasa disponibilidad ⁴²⁻⁴³.

Existen otros métodos más precisos. Entre éstos un frasco que contiene los medicamentos, en el que cada apertura es registrada por un microprocesador; este método se ha considerado como el estándar de oro. Su principal problema es la falta de accesibilidad y no descarta la posibilidad de que el paciente abra el frasco y no ingiera el medicamento ³¹.

Es importante determinar los factores de riesgo para bajo cumplimiento en pacientes con epilepsia debido a que permitirá identificar a los pacientes que tienen mayor probabilidad de no llevar adecuadamente el tratamiento establecido para la epilepsia detectada. En forma adicional la identificación de los factores de riesgo con mayor grado de asociación permitirá intentar modificar estos factores con la finalidad de mejorar el cumplimiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La epilepsia es una enfermedad en donde existen medicamentos con eficacia hasta del 85 %, pero que por el grado de incumplimiento terapéutico puede disminuir la efectividad de los mismos hasta en un 40 %²³.

En otras enfermedades crónicas se han identificado los factores que influyen en el incumplimiento, pero debido a que los pacientes con epilepsia poseen características diferentes, surge la siguiente:

Pregunta de Investigación:

¿ Cuáles son los factores de riesgo implicados en el incumplimiento en pacientes con epilepsia ?

OBJETIVOS:

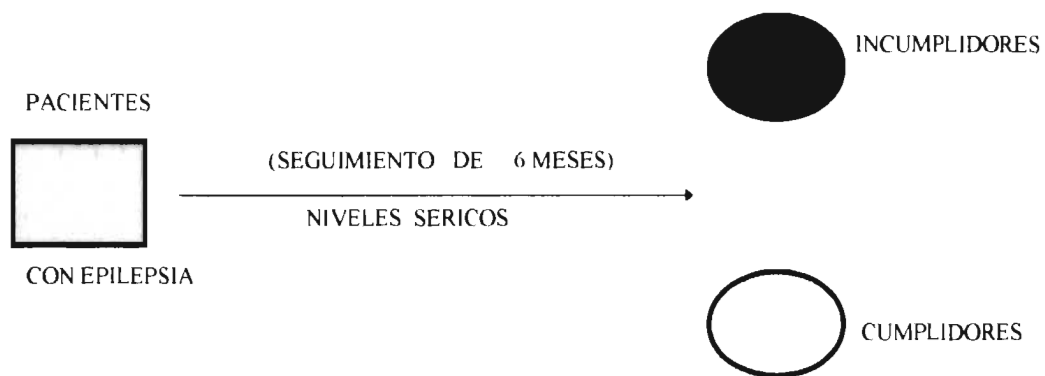
Determinar los factores de riesgo asociados a incumplimiento en pacientes con epilepsia.

HIPOTESIS :

La personalidad asténica, las crisis parciales complejas, tiempo de evolución prolongado, insatisfacción con la atención médica, presencia de reacciones adversas farmacológicas, escaso grado de control, y conceptos mágicos de la enfermedad son los factores con mayor fuerza de asociación a incumplimiento en pacientes con epilepsia.

METODOLOGIA:

Para determinar cuáles son los factores de riesgo asociados a incumplimiento terapéutico en pacientes con epilepsia se efectuó un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo con diseño de Casos y Controles anidado dentro de una cohorte, como se ilustra en el siguiente esquema:



En este diseño, un grupo de pacientes con epilepsia se siguió por seis meses, para poder determinar los que no se adhieren al tratamiento antiepiléptico (casos) y los que si lo realizan (controles) ; esta determinación se efectuó por medio de los niveles séricos de los antiepilépticos. Posteriormente se efectuó un análisis de los factores que determinaron que un paciente no se adhiera al tratamiento indicado.

Población estudiada:

La población estudiada incluyó a los pacientes que acudieron a la Consulta Externa de la Unidad de Neurología del Hospital General de México. Este Hospital es un centro de atención especializada al cual acuden pacientes que residen en el D.F. y provenientes del centro y sureste del País.

Se estudiaron casos prevalentes e incidentes que acudieron por primera vez al hospital, a los cuales se les efectuó el diagnóstico de epilepsia y que cubrieron los criterios de inclusión, no inclusión y eliminación referidos a continuación.

Se incluyeron a pacientes mayores de 12 años, residentes en el área metropolitana, con la finalidad de limitar la dificultad en acudir a las consultas que generalmente tienen los pacientes provenientes de los Estados de la República. Los pacientes que reunían los criterios previos pero que sufrían una enfermedad crónica adicional, no fueron incluidos en el estudio debido a que generalmente requieren otras intervenciones médicas y la administración de otros medicamentos. Estas son variables de confusión que preferimos evitar.

El estudio se realizó en dos años, entre 1994 y 1996, tiempo en el cual se estudiaron un total de 157 pacientes.

Seguimiento:

Debido a que la epilepsia es una enfermedad de evolución crónica y tratamiento prolongado, se determinó un seguimiento de 6 meses para determinar los factores de riesgo asociados a incumplimiento terapéutico. Durante este tiempo, se efectuaron 4 consultas, todas por un solo médico: la inicial para evaluar si se cumplían los criterios de inclusión y extender una receta con las indicaciones médicas precisas de la forma de administración del medicamento. En esta primera consulta fue aplicada una encuesta por escrito para determinar los siguientes datos: el sexo, escolaridad, nivel socioeconómico, tipo de crisis epilépticas, tiempo de evolución de la enfermedad, concepto sobre la enfermedad y de la duración del tratamiento.

Durante la primera semana del inicio del medicamento se efectuó la aplicación del inventario multifásico de la personalidad, Minnesota (MMPI) en español¹¹. Para determinar el tipo de personalidad del paciente, El grado de inteligencia se determinó por medio de la prueba rápida de Barranquilla (BARSIT)¹².

En las tres consultas adicionales, efectuadas cada dos meses, se determinó la presencia de reacciones adversas, el grado de control de las crisis y la satisfacción con la atención médica.

En forma adicional se efectuó la determinación del grado de adherencia terapéutica con los métodos referidos a continuación.

Determinación de los casos y controles:

Al final de los 6 meses de seguimiento el grupo de pacientes se dividió en dos: Los casos y los controles. Los casos fueron los pacientes catalogados como incumplidores y los controles los pacientes con cumplimiento adecuado.

La adherencia terapéutica se evaluó por medio de los niveles séricos de los antiepilépticos. En forma adicional se determinó la cuenta de tabletas, la opinión del paciente en relación al número de tabletas olvidadas y la opinión del médico en cuanto a si se trataba de un paciente incumplidor o no; estos últimos parámetros se registraron sólo para determinar su utilidad diagnóstica en relación al primer parámetro que han demostrado ser el más útil.

La medición de los niveles séricos de los antiepilépticos se efectuaron en tres determinaciones, cada dos meses después de haber entrado al estudio. Estas mediciones fueron efectuadas en una de las consultas a las que acudían los pacientes sin previo aviso de que se realizaría la maniobra, lo anterior con la finalidad de evitar que el paciente alterara su adherencia terapéutica. La toma de la muestra se efectuó por medio de una venopunción realizada antes de tomar la primera dosis del día, con la finalidad de determinar los niveles mínimos del antiepiléptico.

La técnica utilizada para la determinación de los niveles séricos fue la de inmunoensayo que se ha determinado tiene coeficientes de variación del 5%, un poco mayores a las técnicas de cromatografía¹⁶.

Para efectuar la cuenta de las tabletas se comparó el número de tabletas que el paciente presentaba en el momento de la consulta, contra el número de tabletas esperadas según la dosis indicada. Se calculó el porcentaje de tabletas omitidas, tomado como el 100% el número de tabletas indicadas. En forma adicional se preguntó al paciente el número de tabletas, que según él había olvidado durante la etapa evaluada. Por

último se evaluó la opinión del médico en relación a si consideraba al paciente como incumplidor o cumplidor.

En resumen, se catalogó al paciente como *caso*, cuando la adherencia terapéutica fue inadecuada, evaluada por una o más de las tres determinaciones de los niveles séricos de los antiepilépticos por debajo de los límites terapéuticos considerados como normales.

Cuando las tres determinaciones de los niveles séricos se mantuvieron en límites terapéuticos, el paciente fue considerado un *control*.

VARIABLES**Variable dependiente :**

Incumplimiento terapéutico

Variables independientes :

1.	Sexo	NOMINAL
2.	Personalidad	NOMINAL
3.	Inteligencia	ORDINAL
4.	Escolaridad	ORDINAL
5.	Nivel socioeconómico	ORDINAL
6.	Tipo de crisis epilépticas	NOMINAL
7.	Tiempo de evolución	RAZON
8.	Grado de control	ORDINAL
9.	Frecuencia de dosis	ORDINAL
10.	Reacciones adversas	ORDINAL
11.	Concepto de la enfermedad	NOMINAL
12.	Duración del tratamiento	ORDINAL
13.	Satisfacción con la atención médica	ORDINAL

Definición operativa.**1.- Epilepsia.**

Es la presencia repetitiva de crisis paroxísticas tónico-clónico generalizadas, ausencias, mioclónicas o parciales, con un EEG con actividad paroxística. 5

VARIABLES:**Incumplimiento.**

Los pacientes que en una de tres determinaciones de niveles sericos de antiepilépticos, tengan valores por debajo de los límites terapéuticos referidos en el siguiente cuadro:

RANGOS TERAPEUTICOS DE LOS**ANTIEPILEPTICOS 31**

CARBAMAZEPINA	4-12 ug/ml
DIFENILHIDANTOINA	10-20 ug/ml
VALPROATO DE Mg	60-100 ug/ml
FENOBARBITAL	10-40 ug/ml

Sexo:

Masculino o femenino.

Personalidad:

Según los puntos obtenidos en el MMPI 44.

Obsesiva, impulsiva, asténica, histérica, paranoide y esquizoide

Inteligencia:

Según los puntos obtenidos en el BARSIT 45. Se clasificaron en coeficiente intelectual:

Superior, normal, inferior y muy inferior.

Escolaridad:

El número de años que los pacientes cursaron a partir de la enseñanza preescolar, por pregunta expresa a ellos o a sus familiares.

Nivel socioeconómico.

Se tomó en cuenta la evaluación del número de integrantes del núcleo familiar dividido entre la suma de los ingresos obtenidos por sus integrantes. Tomado en cuenta los tabuladores del salario mínimo vigente en el Distrito Federal se determinaron los siguientes niveles:

Alto Mayor a 10 salarios mínimos por cada 5 integrantes.

Medio De 3 a 5 salarios mínimos por cada 5 integrantes.

Bajo Menor de 3 salarios mínimos por cada 5 integrantes.

Tipo de crisis.

La referencia de cuando menos dos crisis paroxísticas, de tipo TCG, ausencias, mioclónicas o parciales simples y complejas, con un EEG en el cual se detecte actividad paroxística.

Tiempo de evolución.

Es el número de años desde el momento que el paciente inicia con crisis epilépticas referidas por el paciente o su familiar.

Grado de control. Se determinó utilizando el porcentaje de la diferencia de frecuencia inicial y final de las crisis epilépticas con la fórmula y parámetros propuestos por Eslava-Cobos en 1996.

$$\% \text{ de mejoría} = 100 - \frac{\text{Tiempo para X crisis(i) } * 100}{\text{Tiempo para X crisis(f)}}$$

En donde X crisis :

= 2 Cuando la frecuencia es de menos de 1 por mes

= 5 Cuando la frecuencia es de 1 por mes a 1 por semana

= 10 Cuando la frecuencia es de 2 a 6 por semana

= 20 Cuando la frecuencia es de más de 1 al día.

Excelente 95-100%

Buena 74-94%

Regular 45-74%

Malo < 45%

Frecuencia de la dosis. Número de tabletas tomadas durante un día de uno a más antiépilépticos.

Reacciones adversas.

Número de reacciones adversas referidas por el paciente en algún momento del periodo de seguimiento, de las descritas a continuación: Náusea, vómito, somnolencia, caída del cabello, dolor epigástrico, gingivorragia, hirsutismo y rash.

Concepto de la enfermedad.

Científica: El paciente atribuye a mal funcionamiento de su sistema nervioso el origen de su enfermedad.

Mágica: El paciente explica su enfermedad por brujería, castigo divino, influencia lunar u otra causa que no implica a una alteración del sistema nervioso como causa de su enfermedad.

Concepto de la duración del tratamiento.

El número de años que el paciente manifiesta que durará el tratamiento antes de recibir esta información de parte del médico.

Satisfacción con la atención médica.

El paciente refiere a pregunta expresa al finalizar el periodo de seguimiento si la atención médica ha sido: Excelente, muy buena, buena, regular, mala.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se determinó tomando en cuenta que el incumplimiento se presentaría en 30 a 40 % de los pacientes, por lo que la relación entre los dos grupos de estudio sería de 2:1, dos controles por cada caso. Se tomó para tal efecto una alfa de 0.05 y una beta de 0.2. la frecuencia relativa de exposición se determinó en 0.3 y la razón de monios mínima a detectar en 3. Se obtuvo un valor estimado de 42 casos y de 84 controles.

El tamaño de la muestra se calculó con la fórmula de Casos y Controles de Schlesselman como se describe a continuación:

$$n = [z_{\alpha} \sqrt{(1+1/c) \bar{p} \bar{q}} + Z_{\beta} \sqrt{p_1 q_1 + p_0 q_0 / c}]^2 / (p_1 - p_0)^2 \quad (48)$$

En donde

$$\bar{p} = (p_1 + cp_0) / (1 + c)$$

$$\bar{q} = 1 - \bar{p}$$

$$p_0 = 0.30$$

$$q_0 = 1 - p_0$$

$$p_1 = p_0 R / [1 + p_0 (R - 1)]$$

$$q_1 = 1 - p_1$$

$$n = [1.96 \sqrt{0.3164} + 0.84 \sqrt{0.7301}]^2 / (0.2625)^2$$

$$n = [1.7156]^2 / (0.2625)^2$$

$$n = 2.9435 / 0.0689$$

$$n = 42.7$$

Casos = 42

Controles = 2n = 84

Total = 126

ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis univariado se determinaron las medidas de tendencia central y de dispersión.

El análisis bivariado se determinó por medio de Chi cuadrada, utilizando para tal fin el programa EPINFO.

El grado de asociación entre los factores evaluados se determinó por medio de la Razón de Momios¹⁹, por medio del programa EPINFO.

Con las variables significativas se determinó un análisis multivariado por medio de regresión logística, utilizando para tal fin el programa TRUE EPIDSTAT.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 157 pacientes, de los cuales se eliminaron 7: 5 por no acudir nuevamente a las consultas y 2 por embarazo. Se estudiaron un total de 150 pacientes, 68 del sexo masculino y 82 del sexo femenino. La media de la edad fue de 23.98 ± 8.3 años. En cuanto al tipo de epilepsia 105 presentaban CCTCG, 21 con CPC, 18 con CPM y 6 con EMJ. El tiempo promedio de la duración de la enfermedad fue de 9.74 ± 4.6 años.

El grado de control de la epilepsia fue excelente en 22 pacientes, bueno en 41 pacientes, regular en 36 y malo 51. El nivel de inteligencia de los pacientes fue superior en 9 pacientes, normal en 90, inferior en 36 y muy inferior en 15. El nivel socioeconómico fue alto en 6, medio en 39 y bajo en 105. La escolaridad media en años fue de $7.8 \text{ años} \pm 3.2$. En cuanto a familiares con epilepsia sólo 24 pacientes tuvieron uno o más familiares directos afectados con el mismo padecimiento.

El tratamiento recibido fue monoterapia en 126 pacientes, en los restantes recibieron dos o más medicamentos. La CBZ fue el medicamento más indicado ya que fue administrado en 78 pacientes, la DFH en 45 y el VAL en 33, sólo 6 pacientes recibieron fenobarbital y 3 primidona. La frecuencia de administración de los medicamentos fue de tres dosis por día en 99 pacientes y en 51, dos dosis al día. En cuanto a el número de total de tabletas administradas 126 pacientes recibieron tres o menos y 24 pacientes 4 o más tabletas al día.

En 42 pacientes no se presentaron ningún tipo de reacciones adversas durante la administración de los medicamentos antiepilépticos, en 66 pacientes se observó sólo una reacción adversa y en los 42 restantes dos o más. Las reacciones adversa más frecuente fueron, la somnolencia en el 53% y el mareo en el 31.25%. En ningún paciente existió necesidad de suspender y sustituir el medicamento indicado.

En cuanto a la información que sobre su enfermedad tuvieron los pacientes, 117 manifestaron que la epilepsia se debía a una alteración en el funcionamiento de su cerebro y 33 pensaban que se debía a brujería, castigo divino u otro concepto mágico. El concepto del familiar más cercano al paciente de la enfermedad del mismo demostró que en 120 existía un concepto acertado y en 30 un concepto mágico. En cuanto a la duración del tratamiento 42 pacientes afirmaron que su tratamiento duraría un año, 36 manifestaron una

duración de tres años y sólo 24 pacientes opinaron que su tratamiento duraría cinco años. En 24 pacientes la respuesta fue que no sabía la duración y 24 más opinaron que duraría toda su vida.

El grado de satisfacción sobre la atención médica recibida fue excelente en 28 pacientes, muy buena en 15, buena en 102 y regular o mala en 5 pacientes. Las características referidas previamente se resumen en la siguiente tabla :

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON EPILEPSIA

TABLA I

SEXO	MASCULINO	18	33
	FEMENINO	48	51
TIPO DE CRISIS	CPC	14	7
	OTRAS	52	77
DURACION DE LA ENFERMEDAD.	5 AÑOS O MAS.	45	39
	MENOS 5 AÑOS	21	45
CONTROL DE LA EPILEPSIA	MALO, REG	48	39
	BUENO EXCEL.	18	45
PERSONALIDAD	PARANOIDE	7	3
	OTRAS	59	81
NIVEL INTELECTUAL	INF Y MUY INF.	36	15
	NORMAL. ALT	30	69
NIVEL SOCIOECONOMICO	BAJO	54	51
	MEDIO. ALTO	12	33
ESCOLARIDAD	6 O MENOS A.	30	30
	MAS DE 6 A.	36	54
FRECUENCIA DEL TRATAMIENTO AL DIA	TRES	54	45
	DOS	12	39
No. TOTAL DE TABLETAS AL DIA	TRES	21	3
	CUATRO o MAS	45	81
REACCIONES ADVERSAS	UNA O MAS	51	57
	NINGUNA	15	27
CONCEPTO SOBRE LA ENFERMEDAD	MAGICO	18	15
	CIENTIFICO	48	69
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO.	5 AÑOS O MAS	21	27
	MENOS 5 AÑOS	45	57
CALIDAD DE LA ATENCION MEDICA	MALA	2	3
	R. B. E	64	81

n = 150

Los niveles séricos de los medicamentos recibidos, en sus tres determinaciones mostraron estar dentro de rangos terapéuticos en 132 pacientes en la primera determinación, en la segunda disminuyó a 111 y en la última determinación únicamente 93 pacientes se conservaron en valores aceptables. De tal forma que si tomamos en cuenta a los niveles séricos como factor único para determinar que pacientes tuvieron baja adherencia terapéutica corresponderían al 12 %, 26% y 44 %, respectivamente. Este parámetro se tomó en cuenta para la división de la muestra en dos grupos : cumplidores e incumplidores, que posteriormente se utilizaron para determinar los factores de riesgo asociados a incumplimiento terapéutico

La cuenta de tabletas determinó que sólo 90 pacientes habían consumido más del 80 % de las dosis indicadas, que corresponde a un 40 % de pacientes con incumplimiento terapéutico.

La opinión del paciente respecto al número de tabletas olvidadas determinó que 18(12%), pacientes estaría por abajo del 75 % de la ingesta de las dosis indicadas.

Al analizar la opinión médica de si el paciente se trataba de una persona con o sin adherencia terapéutica se catalogaron como incumplidores a 48 (32%).

El análisis bivariado determinó como significativos para incumplimiento terapéutico, con una $p < 0.05$ a los siguientes factores: Una epilepsia con más de 5 años de evolución, las CPC y un control malo o regular de la misma, un nivel intelectual inferior del paciente, proveniente de un nivel socioeconómico bajo, la toma de medicamentos tres o más veces por día y la ingesta de más de 3 tableas al día. Estos factores son también los que presentan una asociación más fuerte, representada por un valor mayor a 3 de la razón de momios. Lo anterior se resume en la tabla No. 2.

ANALISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO

TABLA 2

VARIABLE	RAZON DE MOMIOS	* p =	INTERVALO DE CONFIANZA
SEXO MASCULINO	0.58	0.20	0.27 - 1.23
CRISIS PARCIALES COMPLEJAS	2.96	0.02	1.03 - 8.78
EPILEPSIA MAS DE 5 AÑOS	2.47	0.007	1.20 - 5.13
CONTROL MALO O REGULAR	3.08	0.001	1.46 - 6.53
PERSONALIDAD PARANOIDE	3.20	0.19	0.71 - 16.41
NIVEL INTELECTUAL INFERIOR	5.52	0.001	2.48 - 12.42
NIVEL SOCIOECONOMICO BAJO	2.92	0.010	1.28 - 6.73
ESCOLARIDAD MENOR A 6 AÑOS	1.50	0.30	0.74 - 3.06
TRES O MAS DOSIS AL DIA	3.90	0.001	1.72 - 8.96
MAS DE TRES TABLETAS AL DIA	12.60	0.001	3.30 - 56.38
UNA O MAS REACCIONES ADVERSAS	1.61	0.30	0.73 - 3.59
CONCEPTO MAGICO DE LA ENFERMEDAD	1.73	0.20	0.74 - 4.03
MEDICACION DE POR VIDA	0.99	0.11	0.47 - 2.08
INSATISFACCION CON LA ATENCION MEDICA	0.84	0.43	0.10 - 6.46

* Prueba de Chi cuadrada

En el caso de la personalidad paranoide aunque no existió significancia, se aprecia una razón de momios mayor a 3 que se toma como de significado clínico por lo que se incluyó para el análisis final de regresión logística.

Con los factores significativos se efectuó análisis de regresión logística para determinar los factores realmente asociados a incumplimiento terapéutico.

En los diferentes modelos analizados, dos variables se encuentran asociados a incumplimiento terapéutico: el nivel intelectual y en número total de tabletas ingeridas al día. El modelo, sus variables, así como su nivel de significancia se muestran a continuación:

ANALISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO

TABLA 2

VARIABLE	RAZON DE MOMIOS	* p =	INTERVALO DE CONFIANZA
SEXO MASCULINO	0.58	0.20	0.27 - 1.23
CRISIS PARCIALES COMPLEJAS	2.96	0.02	1.03 - 8.78
EPILEPSIA MAS DE 5 AÑOS	2.47	0.007	1.20 - 5.13
CONTROL MALO O REGULAR	3.08	0.001	1.46 - 6.53
PERSONALIDAD PARANOIDE	3.20	0.19	0.71 - 16.41
NIVEL INTELECTUAL INFERIOR	5.52	0.001	2.48 - 12.42
NIVEL SOCIOECONOMICO BAJO	2.92	0.010	1.28 - 6.73
ESCOLARIDAD MENOR A 6 AÑOS	1.50	0.30	0.74 - 3.06
TRES O MAS DOSIS AL DIA	3.90	0.001	1.72 - 8.96
MAS DE TRES TABLETAS AL DIA	12.60	0.001	3.30 - 56.38
UNA O MAS REACCIONES ADVERSAS	1.61	0.30	0.73 - 3.59
CONCEPTO MAGICO DE LA ENFERMEDAD	1.73	0.20	0.74 - 4.03
MEDICACION DE POR VIDA	0.99	0.11	0.47 - 2.08
INSATISFACCION CON LA ATENCION MEDICA	0.84	0.43	0.10 - 6.46

* Prueba de Chi cuadrada

En el caso de la personalidad paranoide aunque no existió significancia, se aprecia una razón de momios mayor a 3 que se toma como de significado clínico por lo que se incluyó para el análisis final de regresión logística.

Con los factores significativos se efectuó análisis de regresión logística para determinar los factores realmente asociados a incumplimiento terapéutico.

En los diferentes modelos analizados, dos variables se encuentran asociados a incumplimiento terapéutico: el nivel intelectual y en número total de tabletas ingeridas al día. El modelo, sus variables, así como su nivel de significancia se muestran a continuación.

ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA

VARIABLE	COEFICIENTE	RAZON DE MOMIOS	INTERVALO DE CONFIANZA 95 %
No. DE TABLETAS	2.273	9.710	1.055 - 98.782
NIVEL INTELECTUAL	1.509	4.522	1.28 - 18.128

Para determinar si efectivamente el modelo reducido que incluye solo las variables significativas es similar y comparativo a el modelo que incluye a todas las variables, denominado modelo saturado, efectuamos una comparación entre ambos modelos :

$$G = -2 \ln \left[\frac{\text{probabilidad con el modelo reducido}}{\text{probabilidad con el modelo saturado}} \right] \quad (\chi^2)$$

$$G = -2 ((- \text{probabilidad con el modelo reducido}) - (- \text{probabilidad con el modelo saturado}))$$

$$G = -2 (-27.885 - (-26.5293))$$

$$G = -2 (-1.3557)$$

$$G = 2.7114$$

Para determinar el valor de p con 2 grados de libertad

$$p(X^2(2) 2.7114) = 0.257$$

Como no existe diferencia significativa entre los modelos concluimos que el modelo reducido, con menos variables es tan bueno como el modelo saturado.

Bondad de ajuste del modelo.

Para determinar la capacidad del modelo para poder, con los valores de las variables predecir la probabilidad de ser un paciente incumplidor o cumplidor, realizamos la bondad de ajuste del modelo. Para tal efecto utilizamos la siguiente fórmula :

$$Y_j = B_0 + \sum B_{ixj} \quad (48)$$

$$P_j = 1 / (1 + \exp (y_j))$$

Los valores de P_j se calcularon para cada uno de los 150 pacientes tanto caosos como controles y posteriormente los agrupamos en arden ascendente. Se dividieron en deciles para determinar los valores observados y los valores esperados en cada uno de los grupos. La siguiente tabla resume estos valores.

NUMERO DE CASOS OBSERVADOS Y ESPERADOS

OBSERVADO	1	2	3	3	4	9	12	8	12	12	66
ESPERADO	1.3	3.0	3.41	3.96	6.30	7.05	8.44	9.83	11.05	12.90	66.2

Para determinar si el ajuste del modelo es correcto realizamos una prueba de χ^2 :

$$\chi^2_{g-2} = \text{Suma } (O_i - E_i)^2 / (E_i (1 - (E_i / m))) \quad (48)$$

$$\chi^2_8 = 8.53 \quad p = 0.38$$

Como se puede observar el valor de p no es significativo por lo que podemos determinar que los valores observados son similares a los valores determinados por el modelo

Para evaluar la probabilidad de incumplimiento o cumplimiento terapéutico con la presencia o ausencia de los dos factores de riesgo significativos utilizamos el modelo logístico de Cornfield por medio de la siguiente fórmula :

$$p_x = 1 / (1 + \exp (- (B_0 + B_1x_1 + \dots + B_pX_p))) \quad ^{51}$$

Para estimar el efecto de la presencia de estos factores en pacientes con epilepsia calculamos la probabilidad de incumplimiento .

$$\begin{aligned} p_x &= 1 / (1 + \exp (- (-1.065 + 2.273 + 1.509)) \\ &= 1 / (1 + \exp (- (-2.717)) \\ &= 1 / (1 + 0.066) \\ &= 1 / 1.066 \\ &= \mathbf{0.938} \end{aligned}$$

En el caso de que los dos factores no se encuentren presentes en pacientes con epilepsia la posibilidad de desarrollar incumplimiento terapéutico es la siguientes :

$$\begin{aligned} p_x &= 1 / (1 + \exp (- (-1.065)) \\ &= 1 / (1 + \exp (1.065)) \\ &= 1 / (1 + 2.900) \\ &= 1 / (3.900) \\ &= \mathbf{0.256} \end{aligned}$$

Por cada 1000 pacientes con epilepsia, el número de casos de incumplimiento terapéutico cuando el nivel intelectual es inferior o muy inferior con un número total de tabletas de más de 3 al día se espera en 938 ; en cambio, cuando estos factores no están presentes la probabilidad de incumplimiento es de sólo 256 casos.

Para determinar el riesgo entre la presencia y ausencia de dichos factores dividimos las dos probabilidades :

$$= \frac{0.938}{0.256} = \mathbf{3.66}$$

El valor anterior significa que los pacientes con epilepsia que posean estos dos factores tienen 3.66 veces más probabilidad de no apegarse al tratamiento indicado que aquellos pacientes que no los tienen.

DISCUSION

Los datos del presente estudio demuestran una frecuencia de incumplimiento terapéutico en pacientes con epilepsia dentro de los valores reportados en estudios similares ²⁶. Es importante mencionar que se utilizó el método más sólido para medir falta de adherencia terapéutica en este tipo de pacientes, según los resultados de estudios previos como es la determinación de los niveles séricos. ²³

La opinión del propio paciente respecto a su grado de adherencia terapéutica resultó ser el método menos útil para evaluar el grado de incumplimiento ya que sólo el 12 % de los pacientes reconocieron no tomar adecuadamente sus medicamentos.

Es importante comentar que en el caso de los niveles séricos, la proporción de pacientes incumplidores se incrementó conforme aumentaba el tiempo de seguimiento, lo que determina que a mayor tiempo de atención médica el paciente se apega en mucho menor grado al tratamiento indicado ⁵².

Si analizamos los factores de riesgo para incumplimiento terapéutico estudiados observaremos que el sexo no tiene una influencia significativa; no obstante que la proporción de hombres cumplidores es mayor que la de mujeres.

En cuanto a las características de la enfermedad, en este caso de la epilepsia, que influyen en el cumplimiento terapéutico, analizamos los siguientes:

El tipo de crisis epilépticas y específicamente las CPC son las que se asociaron inicialmente en forma significativa a incumplimiento terapéutico, con una razón de momios de 2.96, sin embargo esta asociación se pierde posterior al análisis de regresión logística.

En relación íntima con el factor previo se encuentra el tiempo de evolución de la epilepsia y el grado de control de la misma, ya que se determinó que los pacientes con más de 5 años de evolución de la enfermedad y con un pobre o regular control de las crisis se asocian significativamente a incumplimiento terapéutico, con una razón de momios de 2.47 y 3.08, respectivamente. No obstante, posterior al análisis de regresión logística ninguno de los dos factores permanece como significativo. Es de hacer notar que las epilepsias de más difícil control tienen una evolución más crónica y ambos factores pero sobre todo el grado de control, se pensaría influye negativamente en la adherencia terapéutica del paciente, observación que no se logró demostrar. ²⁷

El tipo de personalidad del paciente con epilepsia no resultó ser un factor significativo, aunque la personalidad de tipo paranoide se asoció con una razón de momios de 3.20 a incumplimiento terapéutico, de tal forma que se incluyó en el análisis multivariado y posterior al mismo no se demostró asociación. En cuanto a los pacientes con cumplimiento adecuado la personalidad impulsiva y la obsesivo-compulsiva fueron las más frecuentes, esta asociación tampoco es significativa ³⁵

El coeficiente intelectual inferior o muy inferior influyó negativamente en la adherencia terapéutica en forma significativa; de hecho junto con un la forma de administrar el medicamento antiepiléptico son los factores con significancia más elevada, asociación más sólida y los únicos que se conservan posterior al análisis de regresión logística. Es posible que el deterioro cognitivo dificulte la comprensión adecuada de las indicaciones médicas y los beneficios que puede obtener el paciente al seguir adecuadamente las indicaciones y probablemente implica un apoyo escaso de los familiares cercanos para la administración de la medicación antiepiléptica. Desafortunadamente el deterioro cognitivo es mayor en los pacientes que no tienen un control adecuado de la epilepsia lo cual torna un círculo de retroalimentación ³⁵.

El nivel socioeconómico bajo se asoció a incumplimiento terapéutico, con una razón de momios de 2.92, sin embargo esta asociación no es significativa posterior al análisis de regresión logística. No obstante, Hay que mencionar que en la población estudiada, los pacientes tienen que adquirir con sus recursos la medicación indicada. ³⁴

En cuanto a los factores referentes al tratamiento antiepiléptico, las reacciones adversas presentadas en los pacientes no influyeron en el cumplimiento ya que la asociación es muy débil con una razón de momios de 1.61 y sin significancia. Lo contrario sucedió con la complejidad del tratamiento antiepiléptico. Así la frecuencia al día con que los pacientes toman el medicamento antiepiléptico y el número total de tabletas recibidas que esta en relación directa al número de medicamentos antiepilépticos resultaron ser de los factores con mayor fuerza de asociación a incumplimiento terapéutico y esta asociación persiste posterior al análisis de regresión logística únicamente para el número total de tabletas. Como ya es conocido, en otro tipo de enfermedades mientras más veces y mayor número de medicamentos y por lo tanto de tabletas debe de toma durante el día, tiende a olvidar con más frecuencia la toma de los mismos. Desafortunadamente, la

mayoría de los antiepilépticos se administran tres veces al día con un número total de tabletas de antiepilépticos mayor a 3, lo que implica de entrada una menor adherencia terapéutica.³¹⁻³²

El grado de escolaridad no se asoció a incumplimiento. La opinión que el paciente tenía de la duración de su tratamiento y el número de reacciones adversas tampoco influyó significativamente en la adherencia terapéutica. El concepto de la causa de la epilepsia en su caso particular no fue significativo aunque sí más frecuente el pensamiento mágico en los pacientes con escasas adherencia terapéutica. Es importante referir que la epilepsia en forma adicional está rodeada de una serie de prejuicios mágico-religiosos que no son frecuentes en otro tipo de enfermedades crónicas.³⁴

Finalmente, mencionaremos que el grado de satisfacción de la atención médica recibida no tuvo influencia sobre la falta de adherencia terapéutica.³⁶⁻³⁷

Conviene recordar que finalmente de todas las variables referidas previamente, solo el nivel intelectual y el número total de tabletas ingeridas durante el día son realmente factores de riesgo significativos, determinado por el análisis de regresión logística. Las variables restante tienen escasa influencia sobre el el incumplimiento terapéutico, lo que se pudo demostrar por el ajuste del modelo que no demuestra diferencias significativas entre el modelo saturado y el reducido con las dos variables significativas. Así mismo la capacidad predictiva de incumplimiento terapéutico es adecuada cuando se prueba la capacidad del modelo para predecir incumplimiento o cumplimiento terapéutico en pacientes con epilepsia, lo que se pudo determinar con la prueba de bondad de ajuste.

De los resultados previos podemos inferir que es necesario poner mayor atención en los pacientes con epilepsia que tengan nivel intelectual por abajo del normal y en su tratamiento tengan que ingerir un gran número de tabletas de antiepilépticos. El nivel intelectual no es factible de modificar sin embargo podemos intentar involucrar a un familiar cercano en el cuidado del paciente con estas características y tratar de utilizar el menor número de antiepilépticos posible. Si estas medidas realmente mejoran el cumplimiento terapéutico deberá de determinarse en un estudio posterior.

Por lo anterior concluimos que en los pacientes con epilepsia con un coeficiente intelectual inferior que ameriten más de tres tabletas de uno o más antiepilépticos tienen un riesgo de 3.66 veces mayor de no apearse al tratamiento antiepiléptico en relación a pacientes epilépticos sin estos factores.

REFERENCIAS

- ¹ Engel J. Seizures and Epilepsy. Philadelphia, Davis Company, 1989.
- ² Glaser GH. Historical perspectives and future directions in Epilepsy. En Wyllie E. Ed. The treatment of Epilepsy: Principles and Practice. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 3-9
- ³ Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981;22:489-94
- ⁴ Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for epilepsies and epilepsy syndromes. Epilepsia 1985;26:268-78
- ⁵ ILAE. Proposal for revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. Epilepsia 1989:30:389-399
- ⁶ Gutiérrez-Avila JH. Epidemiología de la Epilepsia. En: Velasco M. Ed. Epilepsia. principios y práctica. México: IMSS. 1985:33-49.
- ⁷ Aicardi J. Epileptic Syndromes in Childhood Epilepsia. Epilepsia 1988;29:S1-S5
- ⁸ Raymond DA. Principles of Neurology. Boston. McGraw Hill, 1997.
- ⁹ Berckovic SF, Andermann F. Concept of absence epilepsies: discrete syndromes or biological continuum. Neurology 1987;37:993-1000.
- ¹⁰ Obeso JA. Therapy of myoclonus. Clin-Neurosci 1995;3:253-7
- ¹¹ Pacia SV, Ebersole JS. Intracranial EEG substrates of scalp ictal patterns from temporal lobe foci. Epilepsia 1997;38:642-54
- ¹² So NK. Epileptic auras. En Wyllie E. Ed. The treatment of Epilepsy: Principles and Practice. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 369-377

-
- ¹³ Carpay JA, de Weerd AW, Schimsheimer RJ, Stroink H, Brouwer OF. The diagnostic yield of a second EEG after partial sleep deprivation: a prospective study in children with newly diagnosed seizures. *Epilepsia* 1997; 38:595-9
- ¹⁴ Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997 ;120 :339-77.
- ¹⁵ Aihara M, Hatakeyama K, Koizumi K, Nakazawa S. Ictal EEG and single photon emission computed tomography in a patient with cortical dysplasia presenting with atonic seizures. *Epilepsia*. 1997; 38:723-7
- ¹⁶ Paiter MJ. Specific antiepileptic medications: Phenobarbital. En Wyllie E. Ed. *The treatment of Epilepsy : Principles and Practice*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1993 : 900-908
- ¹⁷ Wilder BJ. Specific antiepileptic medications: Phenytoin. En Wyllie E. Ed. *The treatment of Epilepsy : Principles and Practice*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1993 : 887-99
- ¹⁸ Sillanpaa M. Specific antiepileptic medications : Carbamazepine. En Wyllie E. Ed. *The treatment of Epilepsy : Principles and Practice*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1993 : 867-86
- ¹⁹ Dean JC. Specific antiepileptic medications: Valproate. En Wyllie E. Ed. *The treatment of Epilepsy : Principles and Practice*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1993 : 915-22
- ²⁰ Uthman BM. Specific antiepileptic medications: Less commonly used antiepileptic drugs. En Wyllie E. Ed. *The treatment of Epilepsy : Principles and Practice*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1993 :959-73
- ²¹ Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Third Eilat Conference. *Epilepsy Res* 1996 ; 25: 299-319
- ²² Armijo JA. Which drugs should be chosen for the different types of epilepsy? *Rev Neurol* 1997 ; 25:356-66
- ²³ Leppik IE, Schmidt D. Summary of the First International Workshop of compliance in Epilepsy. *Epilepsy Res* 1988; 1(suppl 1) :179-82.
- ²⁴ Leone-M, Bottacchi-E: Alcohol use is a risk factor for a first generalized tonic-clonic seizure. *Neurology* 1997; 48:614-20

-
- ²⁵. Dreifuss FE. Cognitive Function-Victim of disease or hostage to treatment ? *Epilepsia* 1992;33 (suppl.1): S7-S12
- ²⁶. Sackett DL. *Epidemiologia Clínica. Una ciencia básica para la medicina medicina clínica.* Madrid. Diaz de Santos. 1989
- ²⁷. Leppik IO. How to get patients with epilepsy to take their medication. The problem of noncompliance. *Postgraduate Medicine* 1990;88:253-256
- ²⁸. Rand CS. Wise RA. Measuring adherence to asthma medication regimens. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: S69-S76
- ²⁹. Ho M, Marger M, Beart J, Yip I, Shekelle P. Is the quality of diabetes care better in a diabetes clinic or in a general medicine clinic?. *Diabetes Care* 1997;20:467-68
- ³⁰. Rudd P. Clinicians and patients with hypertension: unsettled issues about compliance. *Am Heart J.* 1995;130: 572-9
- ³¹. Kramer JA. How often is medication taken as prescribed. A novel assesment technique. *JAMA* 1989; 261: 3273-77
- ³². Einsen SA. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliace. *Arch Intern Med* 1990; 150 : 1881 - 1884.
- ³³. Batzel LW. An Objective method for the Assesment of Psychosocial problems in adolescents with epilepsy. *Epilepsia* 1991;32 :202-11
- ³⁴. Santilla N. Psychosocial aspects of epilepsy : Education and Counseling for patients and families. En Wyllie E. Ed. *The treatment of Epilepsy : Principles and Practice* Philadelphia: Lea & Febiger. 1993:1163-67
- ³⁵. Martinez M. Adherencia terapéutica: Aspectos observados en una institución hospitalaria. *Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría* 1991; 31 : 53 - 57.
- ³⁶. Harris R. Health beliefs, compliance, and control of diabetes mellitus. *South Med J.* 1985; 78:162-7.

-
- ³⁷. Lewis MA. Impact of the children's epilepsy program on parents. *Epilepsia* 1991 ;32 :365-74
- ³⁸. Pendleton L. Physicians and patients views of problems of compliance with diabetes regimens. *Public Health Reports* 1987;102:21-26
- ³⁹. Whitehouse W, Morris B. Paediatric out-patient antiepileptic drug doses recorded in the medical charts are not reliable: implications for the notion of noncompliance. *Seizure* 1997; 6: 41-2
- ⁴⁰. Cosgrove M. Rapid anti - epileptic drug assay. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:796-9.
- ⁴¹. Tisdale JE. Relationship between serum concentration and dose of valproic acid during monotherapy in adult: Therapeutic Drug Monitoring. 1992;14 :416 - 23.
- ⁴². Mei Z, Williams J. Simultaneous determination of phenytoin and carbamazepine in human hair by high-performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 1997;19:92-4
- ⁴³. Kintz P, Marescaux C, Mangin P. Testing human hair for carbamazepine in epileptic patients: is hair investigation suitable for drug monitoring?. *Hum Exp Toxicol* 1995 ; 14:812-5
- ⁴⁴. Hathaway SR. *MMPI-Español*. México : El Manual Moderno. 1967
- ⁴⁵. Del Olmo F. *BARSIT*. México : El Manual Moderno 1980
- ⁴⁶. Wad N. Simultaneous determination of 11 antiepileptic compounds in serum by high performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1984 ;305 :127-133
- ⁴⁷ Eslava-Cobos J. Objective Measure of Treatment Outcome in Epilepsy. *Epilepsia* 1996 ;37 :572-76
- ⁴⁸. Schlesselman JJ. *Case-Control Studies*. Oxford: Oxford University Press. 1982. 145
- ⁴⁹. Fleiss JL. Confidence intervals for the odds ratio in case-control studies : The state of the art. : *J Chron Dis* 1979 ;32 :69-77
- ⁵⁰ Lemeshow S. *Logistic Regression Analysis*.

⁵¹ Cornfield J, Haenszel W. Some aspects of retrospective studies. *J Chron Dis* 1960;11:523-34

⁵² Leppik IE. Compliance in the treatment of epilepsy. En: Wyllie E. Ed. *The treatment of Epilepsy : Principles and Practice*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1993 : 810-816