

Gratu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

VALORACIÓN DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO EN CONSULTA MONOGRÁFICA DE EPILEPSIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BASURTO

Egilea /Autora:

Naiara Marcos Fernández

Zuzendaria / Directora:

Ines María Aranzabal Alustiza

© 2023, Naiara Marcos Fernández

Leioa, 2023ko apirilaren 24a / Leioa, 24 de abril de 2023

ÍNDICE

Abstract	ii
1. Introducción	1
1.1. Epilepsia	2
1.2. Adherencia terapéutica	7
2. Metodología	10
2.1. Diseño del estudio y selección de la muestra	10
2.2. Objetivos del estudio	11
2.3. Variables determinadas	11
2.4. Método de análisis de datos	12
2.5. Búsqueda bibliográfica	13
3. Resultados	15
3.1. Revisión bibliográfica	15
3.2. Análisis estadístico de la muestra	23
4. Discusión	31
4.1. Limitaciones	37
5. Conclusiones	38
6. Bibliografía	39
Anexo	iv
Anexo I	iv
Anexo II	v
Anexo III	vi

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN: El bajo cumplimiento terapéutico (60-70%) es uno de los principales problemas en el manejo de pacientes con Epilepsia.

OBJETIVOS: Determinar los factores influyentes en la adherencia al tratamiento en una muestra de pacientes de consulta Monográfica de Epilepsia para después contrastar los resultados con la evidencia publicada.

METODOLOGÍA: Estudio transversal en el que evaluamos el nivel de adherencia de una muestra de 48 pacientes con diagnóstico de Epilepsia y en tratamiento actual con fármacos antiepilépticos (FAE). El cumplimiento se midió mediante el test Morisky-Green, y los datos del estudio fueron analizados mediante el test exacto de Fisher. Por otro lado, realizamos también una revisión de la literatura disponible en PubMed y Cochrane. En PubMed se utilizaron las búsquedas “Epilepsy” [Majr] AND “Medication Adherence” [Mesh] AND “Anticonvulsant” [Mesh] y “Epilepsy” [Majr] AND “Medication Adherence” [Mesh] AND “Age Groups” [Mesh]. Por otro lado, en Cochrane se buscó mediante “SUDEP”.

RESULTADOS: El grado de adherencia de la muestra fue alto, de un 81,25%. La mayor parte de nuestros pacientes fueron hombres (58,33%), 30-60 años (47,92%), sin patología psiquiátrica (62,5%), con epilepsia focal (54,17%), > 2 años de evolución de la enfermedad (95,83%), ≤ 2 crisis/mes (79,17%) y en tratamiento con más de 2 FAE (60,41%). Aunque no se obtuvo significancia estadística para ninguna variable, el cumplimiento fue peor en hombres, jóvenes, sin patología psiquiátrica, con epilepsia focal, más de dos años de evolución, buen control de la enfermedad y en monoterapia. En lo que respecta a la búsqueda de artículos, el tener menor edad, un nivel socioeconómico bajo, patología psiquiátrica comórbida, epilepsia generalizada, alta frecuencia de crisis y politerapia, se identificaron como factores de mal cumplimiento. La causa principal de la omisión de dosis fue el olvido de la toma.

CONCLUSIÓN: La determinación de factores de riesgo de mal cumplimiento es un proceso complejo, que requiere de la realización de más estudios para poder llegar a conclusiones que permitan desarrollar herramientas para reforzar y fomentar el cumplimiento de los pacientes, mejorando así su pronóstico y su calidad de vida.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Low adherence (60-70%) is one of the main problems to face in the management of patients with epilepsy.

OBJECTIVES: To evaluate the influencing factors of treatment adherence in a sample of Monographic Epilepsy patients in order to compare the results with a review of the available literature.

METHODS: A cross-sectional study in which we evaluate the level of adherence of a 48 patients' sample, diagnosed with Epilepsy and in an ongoing antiepileptic drug (AED) therapy. The adherence was measured with the Morisky-Green test, and the data was analyzed by the Fisher's exact test. Furthermore, we made a review of the available literature both in PubMed and Cochrane databases. In PubMed, the research was made with "Epilepsy" [Majr] AND "Medication Adherence" [Mesh] AND "Anticonvulsant" [Mesh] and "Epilepsy" [Majr] AND "Medication Adherence" [Mesh] AND "Age Groups" [Mesh]. On the other hand, in Cochrane we searched with "SUDEP" keyword.

RESULTS: The adherence in our sample was quite high, of 81.25%. The majority of participants in our study were male (58.33%), 30-60 years old (47.92%), without comorbid psychiatric illness (62.5%), with focal epilepsy (54.17%), with >2 years of disease duration (95.83%), ≤ 2 seizure per month (79.17%) and treated with > 2 AED (60.41%). Even though none of the variables were significantly related with compliance, adherence was lower in male, young patients, without psychiatric comorbidity, focal epilepsy, duration of epilepsy > 2 years, proper illness control and in monotherapy. In relation with the reviewed authors, factors related with non-adherence were younger age, low socioeconomic class, psychiatric comorbidity, generalized epilepsy, high seizure frequency and polytherapy. The main reason for non-adherence was forgetfulness.

CONCLUSIONS: To assess the risk factors related with non-adherence is a quite complex procedure. It demands more research in order to reach conclusions to carry out tools which would not just reinforce and encourage treatment compliance among patients but improve illness prognosis and quality of life.

1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos de mayor prevalencia a nivel mundial, pero, a pesar de que mediante la instauración crónica de medicación se pueden suprimir las crisis de manera permanente hasta en un 70% de los pacientes (1,2), la evidencia actual demuestra que la adherencia al tratamiento antiepiléptico se encuentra entre el 30-60% (3), muy similar al de otras patologías crónicas. Esto supone un gran problema en el manejo de los pacientes epilépticos, puesto que aumenta significativamente el riesgo y la frecuencia de las crisis (4,5,6) (un paciente mal cumplidor sufre hasta un 21% más de crisis/año que aquel que cumple adecuadamente el tratamiento) (5).

Los factores que se han visto relacionados negativamente con el cumplimiento están relacionados con el paciente (características sociodemográficas como la edad o el nivel socioeconómico bajo, y también otras, como la presencia de patologías psiquiátricas comórbidas o el estigma); con la enfermedad (tipo de epilepsia, frecuencia de crisis, historia natural de la enfermedad o grado de refractariedad) y el tratamiento (tipo y número de fármaco antiepiléptico, efectos adversos de la medicación, posología) (7,8,9,10,11,12,13,14).

Sin embargo, la evidencia encontrada es contradictoria, de manera que existen trabajos que demuestran la significancia de unos factores y la falta de correlación de otros, y viceversa. La falta de consenso, sumada a la morbimortalidad que supone el escaso cumplimiento en pacientes epilépticos, hace que sea necesario realizar más estudios que permitan llegar a un punto común en la determinación de estas variables. El objetivo de este estudio es, por un lado, ahondar en la identificación de factores de riesgo de mal cumplimiento y, por otro lado, estudiar el grado de predictibilidad del sistema *MPR* (*Medication Possession Ratio*) en la determinación del nivel de adherencia.

1.1. EPILEPSIA

1.1.1. Generalidades

1.1.1.1. Concepto

La crisis epiléptica se define como la consecuencia derivada de la descarga anómala y excesiva de una serie de neuronas y que puede manifestarse tanto como episodios breves, con o sin movimientos corporales, como con episodios de contracciones musculares prolongadas y graves; acompañándose en ocasiones de pérdida de conciencia y/o del control de esfínteres (1,15). Sin embargo, es importante recalcar que, para hablar de epilepsia como entidad, es necesario que se cumplan los siguientes criterios, puesto que toda crisis no lleva intrínseco el diagnóstico de epilepsia, de manera que hasta un 10% de la población sufrirá al menos una vez en su vida una crisis sin presentar la patología (2,15):

- Dos o más crisis no provocadas con más de 24 horas de diferencia entre ambas.
- Una crisis no provocada o refleja con una probabilidad de sufrir una nueva crisis en los próximos diez años de al menos 60% (similar al riesgo de recurrencia tras dos crisis no provocadas).
- La presencia de un síndrome epiléptico diagnosticado (16).

De manera general, clasificamos las crisis epilépticas como parciales (área específica del cerebro) y generalizadas (afectación global del encéfalo) (15).

1.1.1.2. Epidemiología

A pesar de que no tiene un debut a una edad concreta, la epilepsia es más frecuente en los extremos de la vida, sobre todo en la infancia; iniciándose en el 75% de los pacientes antes de los 20 años (1,3). En cuanto a la mortalidad, esta puede ser hasta 3 veces mayor que en la población general, con una expectativa de vida de 2 a 10 años menos (1,2,16).

1.1.1.3.Causas, factores de riesgo y prevención

Las causas predisponentes al desarrollo de epilepsia son muy variadas, pudiendo ser estructurales, genéticas, metabólicas, infecciosas, inmunológicas o criptogénicas (16).

1.1.1.4.Fisiopatología

Existen diversas teorías acerca del origen de las crisis, destacando tres mecanismos no excluyentes entre sí y que habitualmente se presentan simultáneamente (15):

a) Alteraciones neuronales

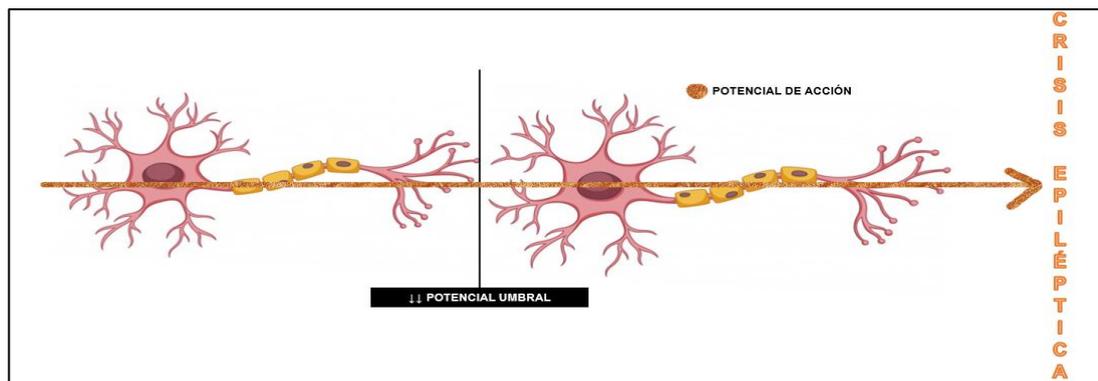


Figura 1: Alteraciones neuronales. El umbral acción de las neuronas de las áreas epileptógenas es menor, de manera que responden activándose frente a estímulos ante los que las neuronas de un paciente sano, en la misma área cerebral, no lo harían; desencadenándose así las crisis epilépticas (15).

b) Alteraciones de los neurotransmisores

Existe un desequilibrio entre los grupos de neurotransmisores, aumentando los excitadores (aspartato y ácido glutámico) o descendiendo los inhibidores (GABA) (15).

c) Cambios epileptógenos producidos a nivel cerebral por la estimulación subaguda y recurrente del cerebro o “*Kinding*”.

Si estimulamos de manera periódica una población neuronal sana con descargas eléctricas de baja intensidad, se producirá una transformación de ese tejido sano en tejido epileptógeno, pudiéndose producir así descargas generadoras de convulsiones sin necesidad de estímulo (15).

1.1.1.5. Tipos de crisis

Las crisis epilépticas se pueden clasificar en base a su origen, a la presencia o ausencia de síntomas motores y a la afectación o no del nivel de conciencia (**Tabla 1**). Una vez establecido el tipo de crisis, es importante definir el tipo de epilepsia en base a los síntomas, el origen criptogénico o conocido, y la presencia o no de un Síndrome epiléptico (16).

INICIO FOCAL		INICIO GENERALIZADO	INICIO DESCONOCIDO
CONCIENCIA PRESERVADA	CONCIENCIA ALTERADA		
Inicio motor: -Automatismos -Atónica -Clónica -Espasmos epilépticos -Hiperkinética -Mioclónica -Tónica		Motoras: -Tónico-clónica -Clónica -Mioclónica -Mioclónica-tónico-clónica -Mioclónica-atónica -Atónica -Espasmos epilépticos	Motoras: -Tónico-clónica -Espasmos epilépticos
Inicio no motor: -Automatismos -Interrupción de la actividad -Cognitivo -Emocional -Sensorial		No motoras (ausencias): -Típica -Atípica -Mioclónica -Mioclonía parpebral	No motoras: -Interrupción de actividad
Inicio focal con evolución a bilateral tónico-clónica			
			Inclasificable

Tabla 1: Clasificación de la ILAE 2017 del tipo de crisis epiléptica (16).

1.1.1.6. Complicaciones

Los pacientes epilépticos suelen tener más problemas físicos que la población general; así como tasas más elevadas de comorbilidad psiquiátrica y morbimortalidad (1,2).

El aumento de la mortalidad es multifactorial, pudiendo estar relacionado, entre otros, con el desarrollo de *status* epilépticos (2,16) o *SUDEP* (Muerte Inesperada Repentina por Epilepsia que se produce con o sin evidencia de crisis convulsiva y que no puede ser justificada por otro mecanismo causal). El riesgo de muerte súbita es mayor en pacientes que no responden bien a la medicación, que presentan crisis tónico-clónicas generalizadas de manera recurrente, que tienen crisis nocturnas, con tiempo de evolución de la enfermedad superior a 15 años, con debut de la epilepsia antes de los 16 años, de sexo masculino o en tratamiento con múltiples fármacos antiepilépticos (FAE) (2,16,17).

1.1.1.7.Pronóstico

La instauración precoz de fármacos antiepilépticos tras un primer episodio se ha relacionado con un riesgo de recurrencia de crisis un 34% menor en los siguientes dos años (16), pudiendo suprimirse las crisis de manera permanente hasta en un 70% de los pacientes con tratamiento crónico (1,2). A pesar de que la gran mayoría de los pacientes necesita medicación de por vida, también es posible la suspensión completa de la medicación en determinadas circunstancias; teniendo en cuenta siempre la posible refractariedad a la medicación tras su reinstauración en caso de recaída (16).

1.1.2. Diagnóstico

El diagnóstico de la epilepsia se basa fundamentalmente en la clínica y en la detección de descargas epilépticas interictales (DEI) (16). La clínica en estos pacientes puede ser muy variable, ya que puede verse afectado cualquier proceso controlado a nivel cerebral (puede presentarse como confusión, pérdida de conocimiento o alteraciones del movimiento, entre otros) (1,2,15).

La detección de descargas cerebrales que permitan establecer el diagnóstico de crisis mediante la realización de un electroencefalograma presenta más probabilidades cuanto más precoz sea su realización, siendo lo ideal en las primeras 24 horas postcrisis (16). A la hora de estudiar un electroencefalograma, es importante tener en cuenta que existen algunos patrones característicos de tipos de epilepsia concretos; así como que existen una serie de variantes agudas fisiológicas que deben diferenciarse de los patrones epileptiformes, tanto durante el episodio como en el periodo postcrisis (16).

1.1.3. Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con epilepsia, por otro lado, engloba diferentes aspectos:

- Tratamiento **farmacológico** (control satisfactorio en un 80%) (15).
- Tratamiento **quirúrgico** (control satisfactorio en un 90-95%): puede ser adecuado en pacientes que no responden bien a la terapia farmacológica (1,15).
- **Otros tratamientos:** desde neuroestimuladores a dietas cetogénicas o a técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas (16).

1.1.3.1. Tratamiento farmacológico

La evidencia científica apoya iniciar la terapia antiepiléptica en monoterapia a dosis bajas, ya que presenta mejores resultados en tolerancia, adherencia, aparición de efectos adversos y calidad de vida; bastando además para controlar la enfermedad en la mitad de los pacientes. Tenemos tanto fármacos antiepilépticos clásicos (PB, PHT, CBZ, VPA y ESM) (las abreviaturas de los FAE están explicadas en el **Anexo I**); como de nueva generación (GBP, PGB, LTG, LEV y TPM). La indicación de un FAE u otro varía dependiendo de las características del paciente, los efectos adversos que pueda producirle y, sobre todo, el tipo de epilepsia (16).

1.1.3.2. Efectos adversos

Están relacionados con las características del paciente y con su posible tratamiento concomitante:

- **Dosis dependientes (tipo A):** los más frecuentes. A pesar de que pueden presentarse de forma aguda en el inicio, pueden mejorar su tolerancia o disminuir con el tiempo.
- **Idiosincráticos (tipo B):** impredecibles. Una de sus presentaciones más graves, el síndrome de hipersensibilidad a los FAE, puede llegar a presentar una mortalidad de hasta un 50%.

- **Crónicos (tipo C):** presentan un curso insidioso, pudiendo presentarse tras una exposición prolongada a la terapia farmacológica en cuestión. Son causa de mala adherencia y suspensión del tratamiento.
- **Teratogénicos y carcinogénicos (tipo D):** los efectos carcinogénicos se han relacionado sobre todo con la PHT y el PB; mientras que los teratogénicos lo han hecho con el VPA, siendo este el fármaco antiepiléptico de mayor riesgo (16).

1.2. ADHERENCIA TERAPÉUTICA

1.1.1. Concepto

El cumplimiento o adherencia terapéutica es definido como la medida en la que el paciente asume y sigue las medidas y consejos dados por el personal sanitario. Las consecuencias del incumplimiento son muy diversas, pudiendo encontrarse entre ellas la falta de consecución del objetivo terapéutico, la necesidad de instauración de tratamiento politerápico o de incremento de dosis del fármaco, las reagudizaciones y el uso de recursos sanitarios (18).

1.1.1.1. Incumplimiento terapéutico

El incumplimiento se ha definido como la falta de toma del paciente del fármaco prescrito. Existen distintos tipos (**Tabla 2**) y distintas formas de medirlo (**Tabla 3**) (18).

FORMAS DE INCUMPLIMIENTO	PATRONES DE INCUMPLIMIENTO
<ul style="list-style-type: none"> - No llevarse la prescripción médica tras la consulta. - No adquirir la medicación en la farmacia. - No volver a la consulta para la adquisición de nuevas recetas. - No tomar la dosis diaria o modificarla aumentando o disminuyendo la dosis recomendada. - No tomar la medicación a las horas indicadas. - Cambiar la medicación por otros medicamentos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Incumplimiento parcial. - Vacaciones farmacológicas. - Efecto de bata blanca (los días previos a la cita son buenos cumplidores).

Tabla 2: Formas y patrones habituales de incumplimiento terapéutico (18).

MÉTODOS DE MEDICIÓN DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO
<p>Directos: cuantificación del fármaco, sus metabolitos o determinados marcadores de este en los fluidos del paciente para saber si los toma o no.</p> <p>Indirectos: reflejan la conducta del enfermo, pero sobreestiman el cumplimiento. Son sencillos y baratos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Basados en la entrevista clínica:</u> el paciente responde si tomó o no la medicación, identificando únicamente al 20-25% de los incumplidores, aunque con bastante fiabilidad. Son de escasa utilidad en estudios de cumplimiento terapéutico debido a la escasa concordancia en estudios de validación - <u>Basados en el recuento de comprimidos:</u> son objetivos y de certeza conocida, y están validados con respecto a los métodos directos. <p>Los monitores electrónicos de medicación (MEMS) serían una variante de este método.</p>

Tabla 3: Métodos de medición del cumplimiento terapéutico farmacológico. Se ha llegado a la conclusión de que el mejor método para medir el cumplimiento terapéutico en la práctica clínica es el indirecto puesto que, si el paciente se confiesa incumplidor, las probabilidades de que sea verdad son muy fiables (alto valor predictivo positivo) (18).

1.1.2. Factores que dificultan el cumplimiento terapéutico

- **Conocimientos y actitudes sobre la enfermedad presentada y el tratamiento prescrito.**

Cuando los pacientes abandonan la consulta, es importante que entiendan los conceptos expresados en la **Tabla 4**; tanto para favorecer la adherencia, como para reforzar las expectativas positivas del paciente respecto al tratamiento (18).

CONCEPTOS RELATIVOS AL MANEJO DE LA ENFERMEDAD
<ul style="list-style-type: none"> - Susceptibilidad: ser conscientes de la posibilidad de enfermar o de que están realmente enfermos. - Gravedad: las consecuencias tanto de no controlar la enfermedad como de incumplir el tratamiento. - Eficacia: reducción del riesgo o de la gravedad de la patología con el tratamiento adecuado. - Ahorro: coste del tratamiento frente a los beneficios esperados.

Tabla 4: Conceptos relativos al manejo de la enfermedad. Es importante asegurarse de que los pacientes entiendan los conceptos expresados en la tabla antes de que abandonen la consulta para así favorecer el cumplimiento del tratamiento (18).

- **Recuerdo del horario de la toma de la medicación.**

El olvido de la toma es una de las causas de incumplimiento terapéutico más frecuentes en España, por lo que es importante considerar los distintos factores que pueden influir en este tipo de situaciones (18).

- **Efectos adversos producidos y miedo a su aparición.**

El 42% de las interrupciones terapéuticas se deben a la aparición de efectos adversos secundarios a la medicación; sobre todo en el caso de enfermedades crónicas. Esto se debe a que, en estas patologías, la evolución sintomática es mínima o silente, por lo que los efectos adversos farmacológicos pueden ser incluso más sintomáticos que la propia enfermedad (18).

- **Soporte social, familiar y sanitario.**

Para que exista un mejor cumplimiento terapéutico, deben existir dos tipos de soporte social: el instrumental, y una adecuada relación “paciente-familia-amigos-médico”. Una mala relación médico-paciente, de hecho, se asocia a bajos niveles de adherencia al tratamiento (18).

- **El paciente que razona y decide.**

Muchos pacientes son incumplidores de manera consciente, por lo que es importante animar y permitir a los pacientes a tomar decisiones racionales acerca de su tratamiento, influyendo así en su futura adherencia (18).

1.1.3. Factores que pueden influir en la adherencia terapéutica

Principalmente, los factores que influyen en la adherencia son tres: la medicación, la epilepsia, y los factores individuales y sociofamiliares (19).

- La adherencia a la medicación está inversamente relacionada con el número de fármacos y de dosis al día que toma el paciente; así como con los efectos adversos. Además, es importante que los pacientes perciban los FAE como eficaces, ya que esto conduce a una correcta toma del tratamiento prescrito; a pesar de los efectos secundarios.

- También se ha visto que, cuanto más duradera o crónica es la epilepsia, mayor es la adherencia.
- En cuanto a los factores individuales y sociofamiliares, la adherencia se relaciona positivamente con la edad, las visitas regulares a la atención sanitaria y una buena relación médico-paciente. Las creencias contrarias a la eficacia del tratamiento y la sensación de estigma están a su vez relacionadas con una menor adherencia (19).

1.1.4. Métodos para evaluar la adherencia terapéutica

A pesar de que los métodos indirectos son menos fiables que los directos, son más sencillos y económicos, y nos permiten estudiar el cumplimiento en situaciones reales de práctica clínica. El método más validado, sobre todo en enfermedades crónicas, es el de Morisky-Green (**Tabla 5**); que es el que utilizaremos en nuestro estudio, debido a su alta especificidad. De todas formas, se ha visto que la combinación de varias pruebas de manera simultánea puede superar las carencias y limitaciones que cada uno de ellos tiene de manera individual; así como la ausencia de una prueba *gold standard*. Todo esto permite obtener un conocimiento del cumplimiento más exacto y realista (20).

TEST DE MORISKY-GREEN (MMAS-4)	
1.	¿Deja de tomar alguna vez los medicamentos para tratar su enfermedad?
2.	¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
3.	Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
4.	Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

Tabla 5: MMAS-4. El paciente se considera buen cumplidor si responde de forma correcta a las cuatro preguntas: No/Sí/No/No (20).

2. METODOLOGÍA

2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Constando con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de la Organización Sanitaria Integrada de Bilbao-Basurto (**Anexo II**), elaboramos un estudio de carácter transversal para la evaluación del cumplimiento terapéutico en

todos aquellos pacientes que acudieron a la consulta monográfica de Epilepsia del Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Basurto (Bilbao) en el periodo de un mes comprendido entre el 8 y el 29 de noviembre del 2022; valorando el grado de cumplimiento mediante el test de Morisky-Green. Los pacientes eran candidatos para participar en el estudio siempre y cuando tuvieran un diagnóstico establecido de epilepsia, se encontrasen en tratamiento con fármacos antiepilépticos y tuvieran capacidad de responder a los ítems preguntados de manera autónoma.

2.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. Establecer el grado de adherencia al tratamiento entre los pacientes incluidos en el estudio.
2. Conocer las variables externas que pueden influir en un buen o mal cumplimiento.
3. Determinar si Presbide (el sistema *MPR* de Osakidetza) es una herramienta útil para valorar el nivel de adherencia de los pacientes.
4. Valorar si, tras realizar una revisión bibliográfica de los trabajos científicos existentes, existen diferencias significativas entre la literatura publicada y los resultados obtenidos en la práctica clínica diaria a través de nuestro estudio.

2.3. VARIABLES DETERMINADAS

El test de Morisky-Green es un método de evaluación del cumplimiento terapéutico que consta de cuatro ítems diferentes, expresados en la **Tabla 5**. El cuestionario se le era realizado al paciente al terminar la consulta médica, siempre con previo consentimiento; considerando al paciente como buen cumplidor únicamente si respondía de manera adecuada a las cuatro preguntas.

Las variables determinadas como factores de riesgo a estudio se recogieron de la historia clínica del paciente, junto con los porcentajes del Presbide. Los factores de riesgo considerados fueron tanto de carácter sociodemográfico (género, edad y presencia de comorbilidad, tanto de carácter psiquiátrico como diagnóstico de algún tipo de diversidad funcional), como relacionadas con la propia patología del paciente

(tiempo transcurrido desde el diagnóstico, tipo de epilepsia, frecuencia de las crisis y número de fármacos antiepilépticos).

Como ya hemos dicho, como Presbide se conoce en el Sistema Sanitario Vasco a la herramienta *MPR*; la cual mide el porcentaje entre el número de días teórico que tarda en agotarse un envase farmacológico de una determinada prescripción, y el tiempo real que el paciente tarda en acudir a la farmacia (21). Siguiendo la línea de la literatura consultada, consideramos al paciente buen cumplidor en este sistema si tenía un valor de *MPR* mayor o igual al 80%.

2.4. MÉTODO DE ANÁLISIS DE DATOS

Para facilitar la interpretación del resultado, y así evitar la presencia de factores de confusión derivados del pequeño tamaño muestral en contraposición al tener diversas variables con múltiples valores; a la hora de realizar la interpretación estadística, se realizó una simplificación de los resultados agrupando las características de los pacientes en categorías dentro de variables cualitativas, como vemos reflejado en la **Tabla 6**.

En lo que respecta al análisis de los datos se utilizó el programa STATA 14. En un principio, teníamos tanto variables cuantitativas discretas (edad, tiempo transcurrido desde el diagnóstico, número de fármacos antiepilépticos y frecuencia de las crisis al mes), como cualitativas nominales (sexo, tipo de epilepsia y comorbilidad) y ordinales (test de Morisky-Green). El nivel de significancia estadística se fijó en un valor de $\alpha < 0,05$.

Tras calcular la media de las variables cuantitativas y el porcentaje de las variables cualitativas, se transformaron las variables cuantitativas en cualitativas intentando seguir una distribución binomial para la realización del estudio de asociación. Se simplificaron dos opciones en todas las variables a estudio a excepción de la edad, que se dividió en tres subgrupos diferentes para diferenciar jóvenes, adultos y personas ancianas. Para estudiar la influencia de los factores de riesgo sobre el nivel de cumplimiento de los pacientes, se realizó el análisis de variables cualitativas independientes mediante el test exacto de Fisher en vez del estadístico del Chi cuadrado, debido al pequeño tamaño de nuestra muestra.

Género	1) Mujer 2) Hombre
Edad	1) ≤ 30 años 2) 30-60 años 3) > 60 años
Comorbilidad	1) Sí 2) No
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico	1) ≤ 2 años 2) > 2 años
Tipo de epilepsia	1) Generalizada 2) Focal
Frecuencia de crisis al año	1) ≤ 2 CE/mes 2) > 2 CE mes
Número de fármacos antiepilépticos	1) Monoterapia 2) Politerapia
Morisky-Green test	1) Buen cumplidor: 4 respuestas correctas 2) Mal cumplidor: 1 o más preguntas erróneas
Presbide	1) Buen cumplidor: ≥80% 2) Mal cumplidor: < 80%

Tabla 6: Algoritmo de transformación de variables a cualitativas nominales.

2.5. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Con el objetivo de contrastar los resultados obtenidos en nuestro estudio transversal con la evidencia científica hasta ahora estudiada, se realizó una revisión bibliográfica de la literatura existente en distintas bases de datos como PubMed o Cochrane (**Figura 2**). En PubMed se realizó una búsqueda inicial usando *Epilepsy*, como término *Major* y *Medication Adherence* y *Anticonvulsant* como términos *Mesh*: (“*Epilepsy*” [*Majr*]) AND (“*Medication Adherence*” [*Mesh*] AND “*Anticonvulsant*” [*Mesh*]); sin otros filtros y obteniéndose dos revisiones bibliográficas. De la lectura de las revisiones, se obtuvieron 11 artículos originales. Obtuvimos otro artículo más añadiendo los filtros *5 years, Adult: + 19 years* y *English* a la búsqueda anterior; y otros ocho mediante la búsqueda de *Epilepsy*, como término *Major* y *Medication Adherence* y *Age Groups* como términos *Mesh*: (“*Epilepsy*” [*Majr*]) AND (“*Medication Adherence*” [*Mesh*]

AND “Age Groups” [Mesh]) con los filtros 10 years, Humans, Adult: + 19 years y English.

En total, a través de la búsqueda cuantitativa, se obtuvieron 20 artículos originales; de los cuales, tras la selección cualitativa, se descartaron 6, quedando un total de 14 artículos. De la base de datos Cochrane, a su vez, se seleccionó una revisión bibliográfica con la búsqueda “SUDEP” y el filtro *Cochrane Review*. Además de la literatura obtenida de la revisión de las bases de datos, se usaron también para elaborar la introducción 3 fuentes terciarias, de las cuales 2 eran páginas Web y la otra un libro; además de 3 publicaciones de revistas. En resumen, en total obtuvimos 14 artículos originales, 2 páginas Web, un libro, 3 publicaciones no científicas y 3 revisiones bibliográficas.

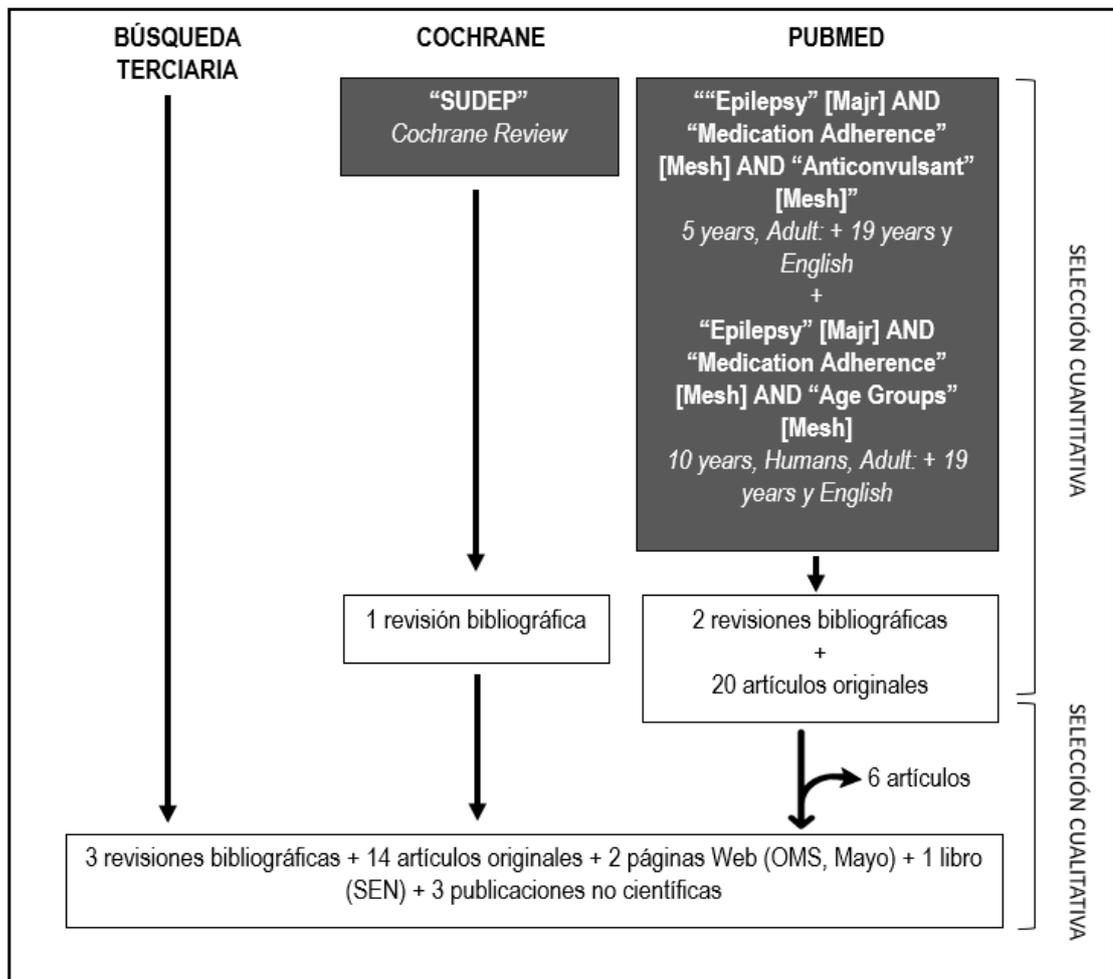


Figura 2: Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.

3. RESULTADOS

3.1. Revisión bibliográfica

En lo que respecta a la revisión de la literatura científica, seleccionamos un total de 14 artículos (11,19,21-32) (**Tabla 9** y **Anexo III**); de los cuales todos eran estudios transversales excepto aquellos conducidos por Gollwitzer et al. (21), y Bautista et al. (22), que eran estudios ecológicos retrospectivos; y el conducido por Samsonsen et al. (11), cuya metodología era observacional prospectiva.

El estudio ecológico conducido por Gollwitzer et al. (21) utilizó los datos de la base de datos *IMS Disease Analyzer Database*, los cuales pertenecían a pacientes a lo largo de todo el estado. Esta metodología se diferenciaba de la mayor parte de los trabajos, los cuales seleccionaban a sus sujetos únicamente entre los pacientes de los centros hospitalarios a los que pertenecían los investigadores. Por su parte, el estudio transversal conducido por Bautista et al. (22) incluyó únicamente a aquellos pacientes incluidos dentro del programa *First Care* (programa de atención específica de pacientes indigentes); mientras que el conducido por Smithson et al. (24), recogió información procedente de los centros de Atención Primaria subsidiarios al *Northern General Hospital*, no sólo aquellos atendidos dentro del propio centro hospitalario.

En cuanto a la selección del método para evaluar el grado de adherencia, los autores consultados utilizaron tanto métodos directos, como indirectos (**Tabla 3**). Samsonsen et al. (11), por ejemplo, realizó mediciones directas de los niveles plasmáticos de FAE al ingreso de los pacientes, considerando malos cumplidores a aquellos con cociente entre la concentración plasmática y la última dosis administrada inferior al 75%. Dentro de los métodos indirectos, se utilizaron tanto métodos basados en la entrevista clínica como el sistema *MPR*, el cual fue utilizado por Gollwitzer et al. (21), Bautista et al. (22) y Ettinger et al. (26). El Morisky-Green test (**Tabla 5**), al igual que en nuestro estudio, fue utilizado como medidor de adherencia en los trabajos conducidos por Ferrari et al. (23) y Gurumurthy et al. (30). El *MMAS-8* (*Morisky Medication Adherence Scale of 8 items*) (**Tabla 7**), una versión extendida del Morisky-Green test y que consta de ocho preguntas en vez de cuatro, fue utilizado por Guo et al. (25), Sweileh et al. (27) y Shallcross et al. (29); mientras que Shumet et al. (28) utilizó el

MARS-5 (Medication Adherence Reporting Scale of 5 items) (Tabla 8). Smithson et al. (24) utilizó, a su vez, dos mecanismos diferentes: el *MPR* y una encuesta de autoevaluación de omisión/olvido de toma

MORISKY MEDICATION ADHERENCE SCALE OF 8 ITEMS (MMAS-8)
1. ¿Olvida alguna vez tomar sus fármacos antiepilépticos?
2. En las últimas dos semanas, ¿ha olvidado alguna vez tomar los fármacos antiepilépticos para tratar su enfermedad?
3. ¿Ha dejado alguna vez de tomar sus fármacos antiepilépticos al encontrarse mal sin decírselo a su médico?
4. Cuando se va de casa, ¿ha olvidado alguna vez tomar los fármacos antiepilépticos?
5. ¿Se tomó ayer su fármaco antiepiléptico?
6. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar los fármacos antiepilépticos?
7. ¿Considera que su tratamiento difícil para seguir las indicaciones?
8. ¿Siente a menudo que le resulta difícil recordar que ha de tomarse la medicación?

Tabla 7: MMAS-8. Test de Morisky con 8 ítems para evaluar el nivel de adherencia de los pacientes al tratamiento antiepiléptico. La puntuación es la siguiente: 8=alta adherencia, 6-8= media y <6=baja (25).

MEDICATION ADHERENCE REPORTING SCALE OF 5 ITEMS (MARS-5)
1. Tomo menos medicación de la que debería.
2. Dejo/he dejado de tomar la medicación durante un tiempo.
3. He omitido alguna dosis.
4. He cambiado/ajustado alguna dosis sin supervisión.
5. Me he olvidado de tomar la medicación alguna vez.

Tabla 8: MARS-5. Test de adherencia terapéutica con 5 ítems. La puntuación en cada ítem es de un mínimo de 1 y de un máximo de 5, y la puntuación global de la escala va de 5 a 25. Cuanto mayor sea la puntuación, mayor será el grado de adherencia del paciente (33).

Por último, tanto Paschal et al. (19) como Liu et al. (31) o Niriayo et al. (32) evaluaron el nivel de adherencia mediante encuestas en las que los pacientes notificaban cuantas tomas de medicación habían omitido u olvidado en el último mes.

A la hora de la determinación de los criterios de inclusión y de exclusión para la selección de participantes, cabe destacar una importante discrepancia entre los

diferentes estudios: la patología psiquiátrica y la diversidad funcional. Mientras algunos autores descartaban de la selección final a aquellos pacientes con una o ambas características por considerarlos posibles factores de confusión (23,24,30); otros autores, o bien los incluyeron como parte de las variables a estudio (11,21,27,29,32), o se centraron, en el caso concreto de Guo et al. (25) y Ettinger et al. (26), únicamente en estudiar cual es la influencia de padecer ansiedad y/o depresión comórbida en el cumplimiento terapéutico del paciente epiléptico. Shumet et al. (28), por su parte, excluyó a aquellos con diversidad funcional, pero incluyó la patología psiquiátrica ansioso-depresiva. El resto de los autores no las incluyeron, pero tampoco las consideraron como criterio de exclusión (19,22,31).

En 11 de los 14 artículos consultados los pacientes debían tener al menos 18 años para participar, de manera que únicamente se seleccionaba a la población adulta, excluyendo a niños y a adolescentes. Samsonsen et al. (11) y Sweileh et al. (27), sin embargo, fijaron una edad mínima de 16 años, incluyendo así a la población adolescente; mientras que Liu et al. (31) estudió a cualquier paciente con diagnóstico de epilepsia y bajo tratamiento antiepiléptico, independientemente de la edad. En ninguno de los artículos había edad máxima para participar, excepto en el caso de Guo et al. (25) y Sweileh et al. (27), quienes, fijando la edad máxima en 60 y 65 años, respectivamente; limitaron la participación de pacientes de edad avanzada. Por otra parte, el encontrarse sujeto a un tratamiento antiepiléptico activo bajo un diagnóstico establecido de epilepsia era un criterio de inclusión generalizado en todos los estudios consultados (11,19,21-32).

Todos los trabajos estudiaron cual era el grado de influencia de variables sociodemográficas (género, edad, raza, nivel socioeconómico, nivel sociocultural, estado laboral y estado marital) y/o de aquellas relacionadas con la patología epiléptica (tipo de epilepsia, tipo de crisis, frecuencia de los episodios, tratamiento en monoterapia o en politerapia, posología, presencia de epilepsia refractaria al tratamiento, fecha del diagnóstico y años de evolución de la enfermedad). Aparte de las de comunes a todos los trabajos, determinados autores estudiaron también una serie de factores o características particulares; como es el caso de la presencia de patología comórbida (21,25-29,32), la influencia de la religión (23), el manejo y conocimiento de la enfermedad que tienen los pacientes (24), la calidad de vida (26), el grado de

satisfacción con el tratamiento (27), el consumo de sustancias con intención no terapéutica (28,32), las creencias de los pacientes con respecto a la enfermedad (32) y la red de apoyo sociofamiliar, la presencia de efectos adversos y el estigma percibido (28).

La causa principal de omisión del tratamiento, por su parte, se midió únicamente en seis de los catorce artículos, siendo el olvido la preponderante en todos los casos con remarcable diferencia: 68% (19), 47% (23), 32,5% (30), 75,8% (31) y 48,7% (32). En el estudio realizado por Guo et al. (25), también se describía el olvido como principal causa, pero no se especificaba en que porcentaje. La segunda causa de omisión de dosis fue el coste de la medicación, la falta de tiempo, el presentar dificultades para recordar la toma, los prejuicios con respecto al tratamiento y la falta de acceso a los medicamentos; respectivamente.

A la hora de describir las características de la población, hemos realizado una aproximación general, calculando cual de todos los aspectos predominaba en cada estudio y realizando una media de estos para expresar un único dato. En lo que respecta a las características sociodemográficas, a pesar de que en los estudios conducidos por Paschal (19), Gollwitzer (21), Ferrari (23) y Smithson (24) era predominante la participación de mujeres, en los otros 11 artículos la mayor parte de los pacientes eran hombres (11,22,25-32); y, en cuanto a la edad, habría que tener en cuenta que las poblaciones no son equiparables debido a los diferentes factores de inclusión y/o exclusión pero, de manera aproximada, la mayor parte de los pacientes se encontraban en edades medias de la vida (30-60 años) (11,19,22-24,26-28,30-33) con excepción de Gollwitzer et al., (21) que tenía una población más añosa (el 44,9% de la población se encontraba por encima de los sesenta años), Guo et al. (25) (se calculó una media de edad de 28 años, pero hay que tener en cuenta que la edad máxima de inclusión eran 60) y Shallcross et al. (29) (el grupo predominante en un 70,5% era aquel con edades comprendidas entre los 18-30 años).

En lo que respecta a las variables socioculturales y socioeconómicas (estudios, situación laboral y nivel de ingresos), en cinco de los ocho estudios en los que valoraron el nivel educativo de los pacientes la mayor parte habían cursado como máximo estudios intermedios (19,22,26,30,32), mientras que, entre los tres restantes,

en el trabajo de Smithson et al. (24) el 43% de los encuestados no tenía ningún tipo de cualificación y, en el caso de Ferrari et al. (23) y Shallcross et al. (29), el porcentaje dominante de pacientes había alcanzado estudios superiores. Por otro lado, en todos los estudios que valoraron el nivel de ingresos predominaba la renta baja (19,26,29,30,32) y, en lo que respecta a la situación laboral, en la mitad de los estudios que la consideraron los pacientes se encontraban en paro (19,28,30,32) y en la otra mitad tenían empleo (23-26).

En cuanto a la presencia de patología comórbida, excluyendo a aquellos que se centraron únicamente en la enfermedad psiquiátrica (25,26), en el 66,66% de los restantes predominaba esta patología (21,28,29,32). A pesar de que Niriayo et al. (32) no especificaba concretamente cual, en los otros 3 estudios, predominaba la depresión (21,29) sobre la ansiedad (28) en otro 66,66%. En el estudio de Samsonsen et al. (11) predominaba a su vez la diversidad funcional en un 18%.

Pasando a un ámbito completamente diferente, en los que respecta a las características propias de la enfermedad, resaltamos distintos aspectos. Por un lado, el tipo de crisis más frecuente entre los pacientes fue, en un 71,42%, la focal (11,22,23,25,30); ya que únicamente en 2 de los 7 artículos en los que se valoró esta característica predominó la de carácter generalizado (31,32), dentro de las cuales la más frecuente fue la CTCG. La frecuencia de crisis es difícil de comparar, puesto que depende del marco temporal que hayan fijado cada uno de los autores; pero, mientras que el 76% de los pacientes de Paschal et al. (19) se encontraba libre de crisis en el momento de la realización del estudio, en el resto de los trabajos los pacientes habían sufrido al menos un episodio recientemente. El 79% de los pacientes de Ferrari et al. (23), lo habían sufrido en los últimos seis meses; mientras que en el caso de Smithson et al. (24) y Gurumurthy et al. (30), la frecuencia se había gradado en el último año, con un 39% y 50,6%, respectivamente. Shumet et al. (28) y Shallcross et al. (29), sin embargo, valoraron la frecuencia en base al número de crisis en el último mes, con un 37,6% y 47,3%; y Niriayo et al. (32), a su vez, lo hizo en un plazo de tres meses, con un 45,5% de los pacientes habiendo sufrido al menos un episodio en los últimos 90 días.

En cuanto a los fármacos antiepilépticos, el régimen terapéutico predominante fue el monoterápico en el 55,5% de los estudios (11,22,24,28,30) y, a pesar de que la

posología solo fue estudiada por 3 autores, el régimen predominante fue el de 2 dosis al día (19,21) frente a las 3 dosis de Bautista et al. (22). La media de años transcurridos desde el diagnóstico rondó los 20 años en el caso de Ferrari et al. (23) y Sweileh et al. (27); mientras que Liu et al. (31) tuvo una muestra de diagnóstico más reciente, con 8,8 años de media de evolución de la enfermedad. Por último, la media de adherencia total entre todos los artículos es de 48,6 %.

Tras la realización del análisis estadístico, analizados de manera global y no artículo a artículo, todos los factores mostraron correlación en al menos un estudio excepto el estado marital, la raza y el tipo de epilepsia. Los resultados han sido o bien consensuados o contradictorios entre sí. En primero lugar, en lo que respecta a las características sociodemográficas, existe un claro consenso en que cuanto más jóvenes son los pacientes, menor es el nivel de cumplimiento terapéutico (11,21,23); mientras que, en lo que respecta a la variable género, únicamente mostró una asociación significativa en el estudio conducido por Ferrari et al. (23), en el cual se vio que los hombres tenían peores tasas de cumplimiento que las mujeres. En el estudio de Sweileh et al. (27) se vio que, aunque el ser mujer no se asoció estadísticamente con un mejor cumplimiento, sí que presentaban menores tasas de epilepsia refractaria que los hombres (42,2% y 73,3%, respectivamente).

Se ha visto que, estudiando los parámetros socioeconómicos, existe una clara tendencia a presentar niveles de adherencia peores entre los pacientes con un nivel socioeconómico menor, puesto que un mal cumplimiento se ha asociado a ingresos bajos (30), a un nivel educativo bajo (19,28) y a pacientes que se encontraban en desempleo en el momento de realización del estudio (19,26). De la posible patología comórbida que pueden presentar los pacientes, se ha visto una correlación significativa entre la presencia de patología psiquiátrica y un grado bajo de adherencia (32), asociándose sobre todo a la patología depresiva de manera más específica (25,26,29). Sin embargo, en el estudio llevado a cabo por Gollwitzer et al. (21), se ha visto que las tasas de cumplimiento en pacientes con algún tipo de diversidad funcional son mejores con respecto a la población general.

Entre los estudios que han estudiado la influencia del tipo de crisis, se ha demostrado que la epilepsia de carácter generalizado se asocia a niveles más bajos de adherencia,

pero únicamente en 2 de los 7 estudios (11,30). En lo que respecta a la frecuencia de las crisis, el haber sufrido un episodio reciente en el tiempo se ha asociado a peores niveles de cumplimiento (24,28,32); al igual que una mayor complejidad del régimen, ya sea en forma de politerapia (23,32) o de muchas tomas a lo largo del día (21,23). En cuanto a la historia de la enfermedad, se ha visto oposición entre los dos estudios en los que se ha visto algún tipo de significancia estadística. Mientras en el trabajo de Sweileh et al. (27) se vio que cuanto más tiempo llevaran los pacientes con la enfermedad, mejores eran los niveles de cumplimiento terapéutico; en el estudio de Liu et al. (31) se vio que sucedía a la inversa, de manera que las tasas de adherencia disminuían cuanto más tiempo hubiera pasado desde el diagnóstico.

	TAMAÑO MUESTRAL	TIPO DE ESTUDIO	MÉTODO PARA MEDIR LA ADHERENCIA	NIVEL DE CUMPLIMIENTO	CAUSA DE OMISIÓN
Paschal et al., 2014	180	Transversal	Autoevaluación de olvidos de toma e historia clínica	35,4%	Olvido (68%)
Gollwitzer et al., 2016	31.317	Ecológico retrospectivo	<i>MPR</i>	-	-
Bautista et al., 2012	108	Ecológico retrospectivo	<i>MPR</i>	-	-
Ferrari et al., 2013	385	Transversal	Test de Morisky-Green	66,2%	Olvido (47%)
Smithson et al., 2013	438	Transversal	Encuesta y <i>MPR</i>	30%	-
Guo et al., 2015	184	Transversal	<i>MMAS-8</i>	73,9%	Olvido
Ettinger et al., 2014	465	Transversal	<i>MPR</i>	-	-
Sweileh et al., 2011	75	Transversal	<i>MMAS-8</i>	64%	-
Shumet et al., 2022	439	Transversal	<i>MARS-5</i>	-	-
Samsonsen et al., 2014	282	Observacional prospectivo	Niveles plasmáticos de FAE	39%	-
Shallcross et al., 2016	55	Transversal	<i>MMAS-8</i>	36,4%	-
Gurumurthy et al., 2017	451	Transversal	Test de Morisky-Green	27,7%	Olvido (32,5%)
Liu et al., 2013	368	Transversal	Omisión de una o más dosis al mes	48,1%	Olvido (65,8%)
Niriayo et al., 2019	292	Transversal	Omisión de una o más dosis al mes	65,4%	Olvido (48,7%)

Tabla 9: Resumen de la revisión de artículos. La tabla resumen extendida del contenido de los artículos utilizados en el trabajo se encuentra en el **Anexo III**.

3.2. Análisis estadístico de la muestra

3.2.1. Características de la población a estudio

En total, durante el periodo del estudio, vimos un total de 51 pacientes, de los cuales acabamos incluyendo únicamente 48 (el 94,11%) de manera definitiva, puesto que tuvimos que descartar a 3 por no cumplir los criterios de inclusión.

Del total de pacientes incluidos en el estudio, el 58,33% eran hombres, frente a un 41,67% de mujeres. El rango de edad iba de los 15 a los 81 años, con una edad media de 44,91 +/- 2,70 años (IC 95% 37,48-50, SD 18,72). Analizando los datos por subgrupos, el grosso de la población estudiada tenía edades comprendidas entre los 30 y los 60 años (47,91%), seguido de los menores de 30 (27,08%) y, por último, los pacientes de la tercera edad, por encima de los 60 años (25%) (**Figura 3**). Además, un 37,50% de los pacientes presentaba algún tipo de patología psiquiátrica comórbida, de los cuales el 50% tenía ansiedad y la otra mitad algún grado de discapacidad intelectual (**Figura 4**). Las características sociodemográficas aparecen resumidas en la **Tabla 10**.

CARACTERÍSTICAS	n (%)
Género, n=48 (100%)	
Hombre	28 (58,33)
Mujer	20 (41,67)
Edad, n=48 (100%)	
≤30 años	13 (27,08)
30-60 años	23 (47,92)
> 60 años	12 (25,00)
Comorbilidad psiquiátrica, n=48 (100%)	
Sí	
Ansiedad	9 (18,75)
Depresión	9 (18,75)
No	30 (62,5)

Tabla 10: Características sociodemográficas. Variables sociodemográficas de la muestra de pacientes epilépticos (n=48).

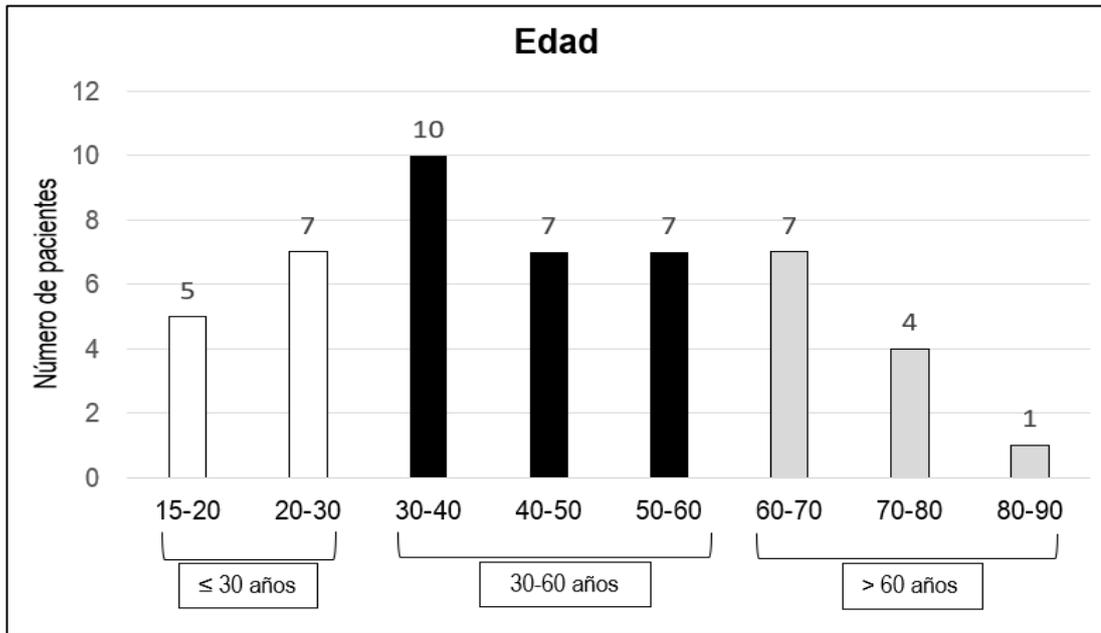


Figura 3: Edad. Estratificación del total de pacientes por décadas y posterior división en subgrupos (≤ 30 años, 30-60 años y > 60 años) para el estudio de asociación estadística de variables cualitativas por el test exacto de Fisher ($n=48$).

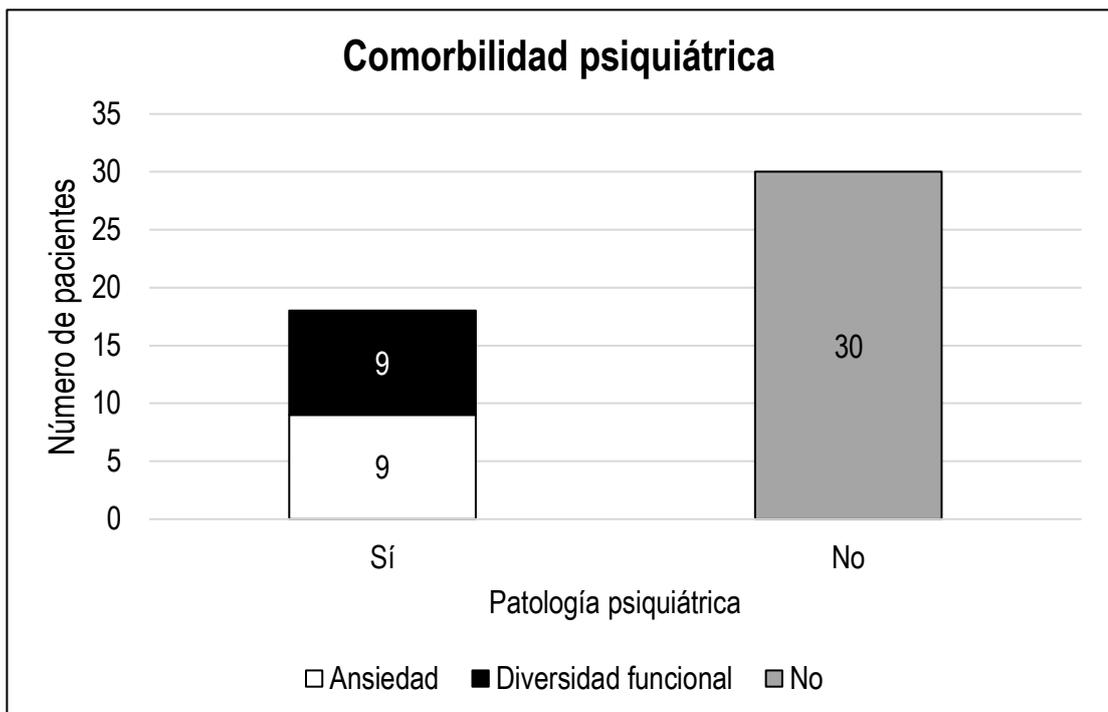


Figura 4: Comorbilidad psiquiátrica. Distribución de los pacientes en base a la presencia o ausencia de patología psiquiátrica comórbida, especificando si esta es ansiedad o si es algún grado de diversidad funcional ($n=48$).

En lo que respecta a las características de la enfermedad de la población estudiada (**Tabla 11**), la diferencia no era muy significativa entre la proporción de pacientes que presentaban epilepsia de carácter focal (54,17%) y aquellos con epilepsia generalizada (45,83%). Para el 95,83% de los pacientes incluidos en el estudio, habían pasado más de dos años desde el diagnóstico de la Epilepsia, con una media de 15,88 +/- 1,73 años (IC 95% 12,36-19,04, SD 10,24).

CARACTERÍSTICAS	n (%)
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico, n=48 (100%)	
≤ 2 años	2 (4,17)
>2 años	46 (95,83)
Tipo de epilepsia, n=48 (100%)	
Focal	26 (54,17)
Generalizada	22 (45,83)
Frecuencia de las crisis al año, n=48 (100%)	
≤ 2 CE/mes	38 (79,17)
>2 CE/mes	10 (20,83)
Número de fármacos antiepilépticos, n=48 (100%)	
Monoterapia	19 (39,59)
Politerapia	29 (60,41)

Tabla 11: Características relacionadas con la Epilepsia. Variables relacionadas con las características clínicas y el tratamiento de la muestra de pacientes epilépticos (n=48).

Por otra parte, la frecuencia de las crisis se graduó como alta si los pacientes afirmaban haber sufrido dos o más episodios de media al mes en el último año (20,83%) y baja si habían tenido uno o ninguno (79,17%); de manera que la mayoría de los pacientes tenían un relativo buen control de la patología (**Figura 5**). Debido a que el número de episodios sufridos por uno de los pacientes era muy superior a la tendencia vista en el resto de los pacientes, realizamos el cálculo de la mediana de episodios al mes, que sería de 0,55 aproximadamente. Si excluyéramos a dicho paciente y calculáramos la media hipotética entre los restantes, cuyas características eran más homogéneas, esta sería de 0,87 +/- 0,24 (IC 95% 0,37-1,37, SD 1,70) episodios cada 30 días. Además, del estudio de la frecuencia de crisis, es interesante recalcar que, del total de pacientes

incluidos en el estudio, el 64,58% (31 pacientes) se encontraban libre de crisis en el momento de realización del trabajo.

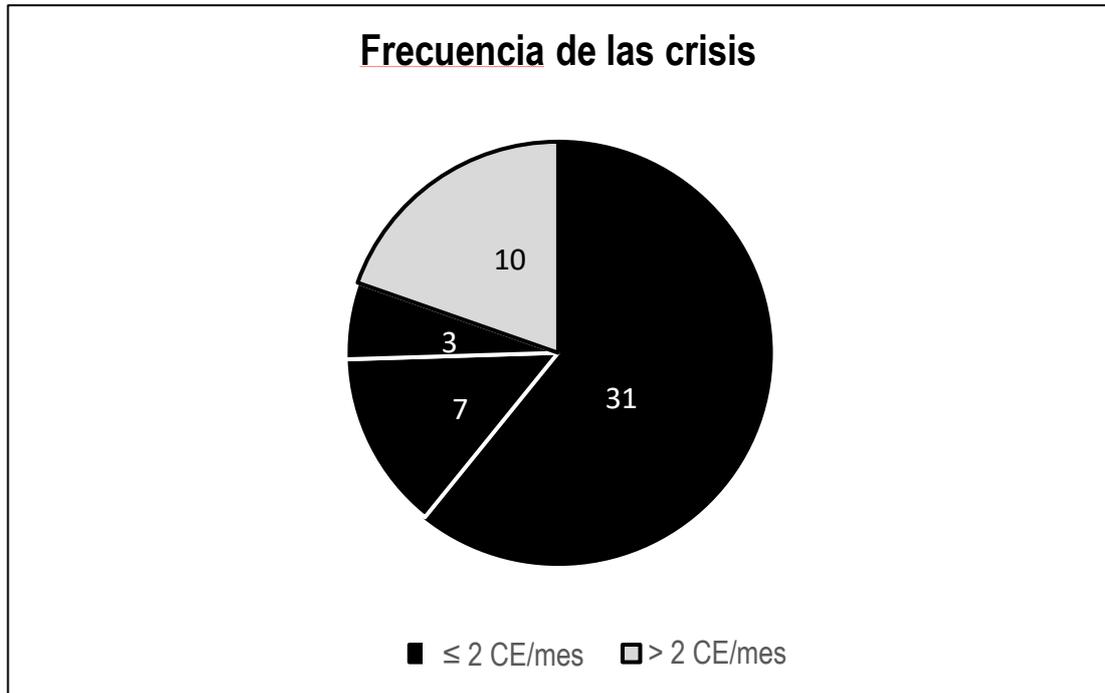


Figura 5: Frecuencia de las crisis. Distribución de los pacientes en base a si tienen una alta (> 2 CE/mes) o baja ($2 \leq$ CE/mes) frecuencia de episodios al mes ($n=48$) en el último año. En la gráfica podemos observar cómo el 64,58% del total (31 pacientes) se encontraban libre de crisis.

En cuanto al número de fármacos antiepilépticos que se encontraban tomando los pacientes en el momento de realización del estudio, un 39,59% de los pacientes estaba en monoterapia, frente al 60,41% con más de un FAE. La media de antiepilépticos resultante entre los pacientes incluidos en el estudio fue de $2,02 \pm 0,15$ fármacos (IC 95% 1,71-2,32, SD 1,04). Dentro del 60,41% que estaba en régimen politerápico, la mayor parte, un 51,72%, estaban tomando únicamente dos FAE (**Figura 6**).

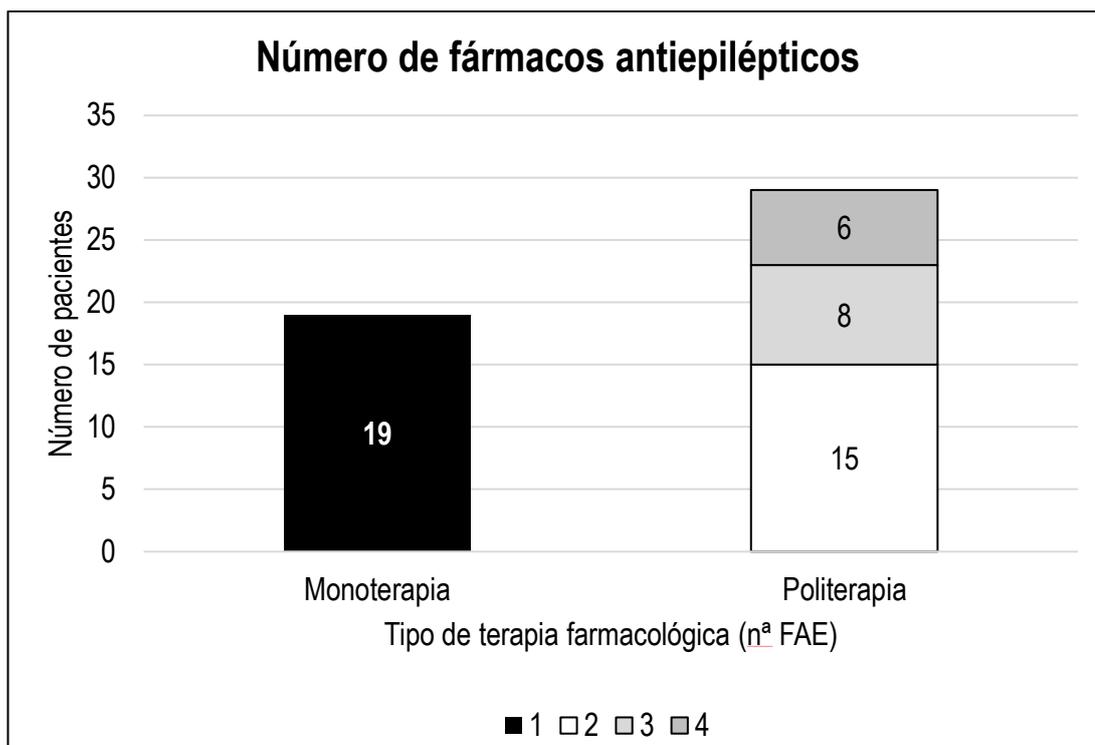


Figura 6: Número de fármacos antiepilépticos. Distribución de los pacientes en base a si se encontraban en régimen de tratamiento monoterápico o politerápico. Vemos como, dentro de aquellos en tratamiento con más de un fármaco, 15 pacientes (51,72%) estaban tomando únicamente dos FAE; frente al 27,58% con tres y los 20,68% con cuatro (n=48).

3.2.2. Valoración del grado de cumplimiento

Por último, de la medición de la adherencia realizada con el test de Morisky-Green, obtuvimos que la mayor parte de los pacientes presentaba criterios de buena adherencia (81,25%), con cuatro respuestas correctas; mientras que apenas un 18,75% presentaban criterios de mal cumplimiento (una o más respuestas erróneas en el test). Respecto a las mediciones del *MPR* en Presbide, la media resultante de adherencia fue del 87,28% +/- 2,13 (IC 95% 82,98-91,58, SD 14,81), ascendiendo el porcentaje de mal cumplimiento a un 31,25% frente al casi 20 por ciento medido mediante la escala de adherencia terapéutica *MMAS-4* (Figura 7).

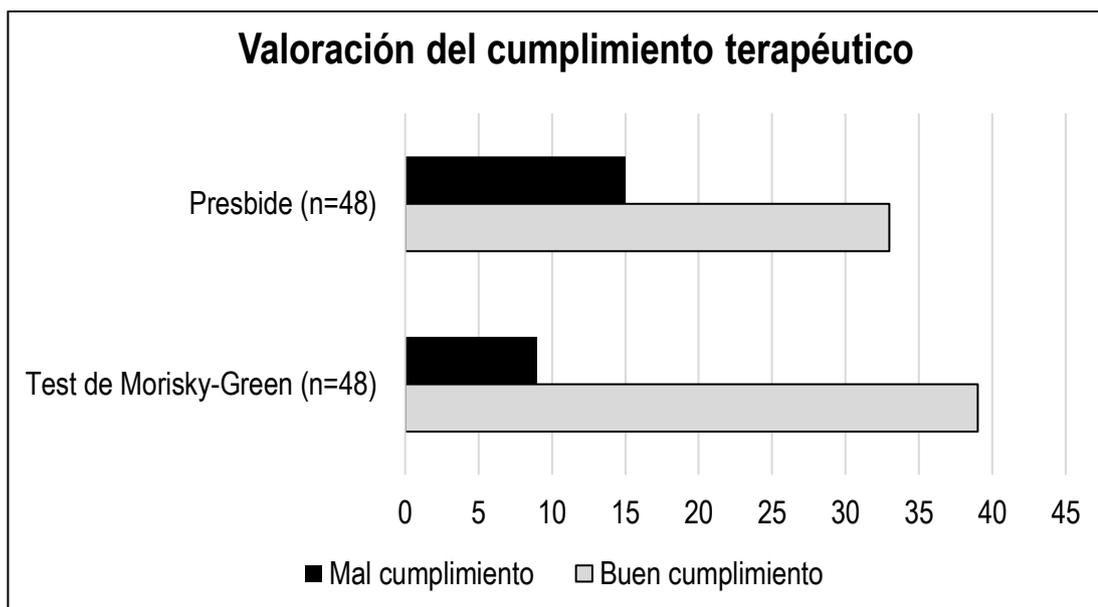


Figura 7: Valoración del cumplimiento terapéutico. Comparación de como varía la categorización de un paciente como buen o mal cumplidor según la herramienta de valoración de la adherencia terapéutica que se use.

3.2.3. Adherencia y características sociodemográficas

A la hora de estudiar el nivel de asociación existente entre las variables sociodemográficas estudiadas y un peor cumplimiento de los pacientes, no se vio significancia estadística (establecida en un valor de $\alpha \leq 0,05$) con respecto a ninguna de las variables: género ($p=0,431$), edad ($p=0,406$) y comorbilidad ($p=0,257$). Tampoco se vio significancia estudiando, dentro de la comorbilidad, la ansiedad ($p=0,457$) y la diversidad funcional ($p=0,457$) de manera independiente.

3.3.4. Adherencia y características de la enfermedad epiléptica

Dentro de los factores estudiados relacionados con las características de la enfermedad, tampoco pudimos relacionar ningún aspecto concreto con un peor nivel de cumplimiento; puesto que no obtuvimos significancia estadística en ninguna de las variables estudiadas. No se vio asociación entre la adherencia y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico ($p=0,657$), el tipo de epilepsia ($p=0,324$), la frecuencia de las crisis ($p=0,389$) o el número de FAE que estaban tomando los pacientes ($p=0,512$).

3.3.5. Test de Morisky Green vs. Presbide

Tampoco se vio asociación entre la medición de Presbide y la expresada en el test de Morisky-Green ($p=0,092$), por lo que no podemos afirmar que esta sea una herramienta útil en la valoración del grado de cumplimiento de los pacientes.

3.3.5. Análisis de la población condicionado al grado de cumplimiento

A pesar de que ninguna de las variables estudiadas ha demostrado influir en el nivel de cumplimiento de los pacientes, sí que podemos hablar de ciertas tendencias al buen o al mal cumplimiento en base a características concretas dentro de cada factor estudiado (**Tabla 12**).

Por ejemplo, en lo que respecta a la división de los pacientes en base al género, el porcentaje de hombres con bajo nivel de adherencia en la muestra estudiada es mayor que el de mujeres (21,43% vs. 15%). Si nos atenemos, por otro lado, a la edad, el grupo poblacional menos cumplidor es el de los jóvenes (≤ 30 años), con un 30,77% de malos cumplidores. En el polo opuesto tendríamos a los pacientes con edades comprendidas entre los 30 y los 60 años, que expresaban los niveles de adherencia más altos con un 86,96% del total de pacientes. Las diferencias en lo que respecta a la presencia o ausencia de patología psiquiátrica comórbida no son muy reseñables, pero, si aun así contrastamos, vemos que los pacientes psiquiátricos tienen un cumplimiento mayor (88,89%) frente a los que no lo son (79,49%).

Por otro lado, si analizamos el tipo de epilepsia, vemos como la adherencia es peor entre aquellos con epilepsia de carácter focal, con un 23,08% de malos cumplidores; frente a los 13,64% con epilepsia generalizada. Por último, el grado de cumplimiento también resultó mayor entre aquellos pacientes con alta frecuencia de crisis (> 2 CE/mes), con un 90% de buenos cumplidores; y entre aquellos pacientes en régimen politerápico, con un nivel de adherencia del 82,76%.

Por lo tanto, si hiciéramos una descripción general del perfil de paciente mal cumplidor dentro de nuestra población, serían hombres jóvenes, sin patología psiquiátrica, con más de dos años de evolución de la enfermedad, con diagnóstico de epilepsia focal, en tratamiento bajo un único FAE y con buen control de la enfermedad.

VARIABLES		CUMPLIMIENTO		Valor-P	
		BUENO	MALO		
Género	Mujer	17 (85%)	3 (15%)	0,431	
	Hombre	22 (78,57%)	6 (21,43%)		
Edad	≤30 años	9 (69,23%)	4 (30,77%)	0,406	
	30-60 años	20 (86,96%)	3 (12,04%)		
	> 60 años	10 (83,33%)	2 (16,67%)		
Comorbilidad psiquiátrica	Sí	Ansiedad	8 (88,89%)	1 (11,11%)	0,257
		Discapacidad Intelectual	8 (88,89%)	1 (11,11%)	
	No	31 (79,49%)	8 (20,51%)		
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico	≤ 2 años	2 (100%)	-	0,657	
	>2 años	37 (80,43%)	9 (19,57%)		
Tipo de epilepsia	Focal	20 (76,92%)	6 (23,08%)	0,324	
	Generalizada	19 (86,36%)	3 (13,64%)		
Frecuencia de las crisis	≤ 2 CE/mes	30 (78,95%)	8 (21,05%)	0,389	
	>2 CE/mes	9 (90%)	1 (10%)		
Número de fármacos antiepilépticos	Monoterapia	15 (78,95%)	4 (21,05%)	0,512	
	Politerapia	24 (82,76%)	5 (17,24%)		

Tabla 12: Distribución condicionada a la adherencia. Distribución de las variables estudiadas en base al grado de cumplimiento terapéutico medido mediante la herramienta del test del Morisky-Green. También se expresa su nivel de significancia estadística ($p < 0,05$).

4. DISCUSIÓN

La adherencia al tratamiento es uno de los aspectos más importantes en el manejo de los pacientes epilépticos, dada la relevancia que tiene el mal cumplimiento en el pronóstico de la enfermedad. No tomarse las pastillas incrementa, de hecho, un 21% el riesgo de sufrir nuevos episodios en el futuro (5) y supone tres veces más riesgo de mortalidad que en la población cumplidora. Según se vio en un estudio conducido por Stanaway et al., se objetivó que el 31% de crisis sufridas por los pacientes epilépticos se daban en contexto de no tomarse la medicación de manera adecuada (34). También es importante recalcar que el tratamiento de las consecuencias de una crisis es más costo que el tratamiento antiepiléptico en sí, por lo que asegurar un adecuado cumplimiento no solo beneficia al paciente, sino también al sistema sanitario de manera global (35).

Es por lo tanto interesante, y el objetivo de nuestro trabajo, identificar posibles factores de riesgo condicionantes de mal cumplimiento que nos permitan desarrollar actuaciones precoces sobre los pacientes en riesgo potencial. Para ello, elaboramos este estudio, en el que comparamos una serie de variables con el grado de adherencia medido mediante el test Morisky-Green; así como estudiar la utilidad del sistema *MPR* en la valoración de la adherencia, comparando sus resultados con los equivalentes del test *MMAS-4* en cada paciente.

La medición de la adherencia es, sin embargo, una situación bastante compleja. A pesar de que se han desarrollado múltiples métodos para medir el cumplimiento, no se ha logrado todavía establecer ningún *Gold Standard*, puesto que cada uno de ellos presenta sus propias ventajas y desventajas (36). El Test de Morisky-Green utilizado en nuestro trabajo, a pesar de no aportar una medición objetiva del grado de cumplimiento, es una herramienta ampliamente validada a nivel internacional, no sólo en patología epiléptica, sino en patologías crónicas con carácter más general. Es, a pesar de ello, muy dependiente de la respuesta del paciente, que puede estar condicionada por diferentes factores externos como el déficit de memoria (37) o la necesidad inconsciente de cumplir las expectativas del facultativo, respondiendo lo que creen que deben responder en vez de la realidad, lo que puede provocar una sobreestimación de los niveles de adherencia (36).

Otras herramientas disponibles serían: los diarios de medicación o la información aportada por los cuidadores o los responsables de los centros de institucionalización, que también pueden sobreestimar la adherencia al ser subjetivos a la información aportada por el paciente o el cuidador (38); la medición de los niveles plasmáticos de fármaco, que es un método invasivo que además requiere de una monitorización estrecha del paciente (39,40,41); o la toma de medicación bajo supervisión, que sólo es viable en regímenes posológicos cada 24 horas o en pacientes hospitalizados o institucionalizados (42,43). En nuestro medio tenemos también disponibilidad de medir el parámetro *MPR*, que registra únicamente si los pacientes recogen o no las pastillas de la farmacia, no si realmente llegan a tomarse la medicación.

Del total de pacientes estudiados, un 81,25% según el test de Morisky-Green y un 68,75% según la herramienta Presbide, han mostrado criterios de buen cumplimiento. No hemos obtenido, sin embargo, asociación estadística entre ambos en el análisis posterior, por lo que permanece en duda hasta qué punto los valores del *MPR* pueden guiar al profesional en orientar cual es el grado de cumplimiento del paciente. Además, es importante recalcar que algunos de esos pacientes se encontraban en el momento de realización de la consulta en periodo de ajuste de medicación, tanto en pauta ascendente como descendente, por lo que los datos de Presbide no serían datos de mal cumplimiento real y se podría estar sobreestimado el número total de malos cumplidores. Este factor no influye en la variable a estudio si medimos la adherencia mediante el *MMAS-4*.

Comparando ese 81,25% de adherencia con la media preestablecida en estudios previos (30-60%) (3), vemos que es claramente superior, con una conducta predominante de buen cumplimiento entre nuestros pacientes. Esta variación puede deberse a muchos factores, como serían los criterios de inclusión y exclusión, el pequeño tamaño muestral, el diseño del estudio, las características inherentes a nuestra población (socioculturales, educativas o de relación médico-paciente, entre otras) o a las características del centro sanitario del que hemos obtenido nuestra muestra, puesto que los pacientes en seguimiento en consultas de Epilepsia Monográfica hospitalaria suelen ser pacientes con epilepsias refractarias o de difícil control que tienen una concienciación mayor que los pacientes epilépticos en general en lo que a los beneficios del tratamiento se refiere. Por su parte, otros trabajos de la literatura

consultada que utilizaron como método para medir la adherencia el test de Morisky-Green, obtuvieron niveles de adherencia dentro de los valores esperables: 64,7% (21), 59% (22), 33,8% (23), 72,3 % (30).

Como aproximación de las características inherentes a los pacientes con bajas tasas de adherencia obtenidas de la literatura consultada, los rasgos relacionados con un mal cumplimiento fueron el género masculino, tener menor edad, un nivel socioeconómico más bajo, sufrir patología psiquiátrica comórbida, tener epilepsia generalizada de carácter refractario y encontrarse en tratamiento politerápico.

A la hora de realizar el análisis estadístico de nuestro trabajo, sin embargo, no hemos encontrado ninguna evidencia de que el mal cumplimiento estuviera influenciado por cualquiera de las variables a estudio, tanto sociodemográficas como relacionadas con la propia patología epiléptica. Si que podemos, sin embargo, hablar de tendencias o de características en las que el porcentaje de malos cumplidores es ligeramente superior. La ausencia de evidencia estadística puede deberse a muchas razones, entre ellas a la baja potencia estadística derivada de un pequeño tamaño muestral.

En el caso del género, la ausencia de asociación, en verdad, sigue la línea de los estudios previos consultados. De 14 estudios revisados, únicamente se obtuvo asociación estadística en el conducido por Ferrari et al. (23), donde se vio que el cumplimiento era peor entre los pacientes de género masculino.

No sucede así en lo que respecta a la edad, factor que se ha correlacionado fuertemente con los niveles de adherencia al tratamiento y donde se ha visto que el cumplimiento tiende a ser peor entre la población joven frente a los pacientes de más edad (11,21,23); llegándose incluso a correlacionar cada año de incremento de edad en los pacientes con un descenso del 3% en la probabilidad de incumplimiento (23). En nuestro caso, hemos visto que casi el 70% de los pacientes con puntuaciones bajas en el *MMAS-4* tenían menos de 30 años, lo que puede ser debido a una mayor tendencia al desafío a la autoridad (44), inmadurez, falta de rutina o abuso de sustancias (45); además de la percepción de un mayor estigma con respecto a la enfermedad que en otros grupos de edad (46).

La comorbilidad psiquiátrica, por otro lado, es bastante frecuente entre pacientes epilépticos, sobre todo en lo que respecta a la depresión y la ansiedad de manera

específica. El riesgo de padecer ansiedad es, de hecho, 2,4 veces superior en este grupo que en la población general (47). A pesar de ello, ha resultado ser un tema bastante controvertido en lo que respecta a la evidencia revisada, puesto que era o bien estudiada como factor de riesgo (11,21,27,29,32) o considerada como factor de exclusión de los pacientes previo al comienzo del estudio (23,24,30). La tendencia vista en nuestro trabajo es, por su parte, completamente dispar a lo visto en la literatura. Al igual que lo descrito por Gollwitzer et al. (21), quien objetivó que la adherencia era mayor entre pacientes con comorbilidad psiquiátrica y diversidad funcional; en nuestro trabajo, el porcentaje de malos cumplidores era mayor entre los pacientes sin esta patología. Esto puede deberse, entre otras causas, a que estos pacientes suelen estar bajo un control más estrecho por parte de sus cuidadores, quienes se encargan de supervisar su medicación.

La mayor parte de la evidencia, sin embargo, apoya que el padecer patología psiquiátrica se correlaciona con niveles de cumplimiento más bajos; siendo las razones para ello muy diversas. Por un lado, los pacientes con ánimo depresivo presentan, por lo general, una pérdida de interés por lo que les rodea, lo que puede derivar en una pérdida de motivación indirecta para cumplir el tratamiento pautado o en una despreocupación con respecto a las consecuencias derivadas de la omisión de las tomas (48). También pueden, por otro lado, magnificar el miedo y la aprehensión con respecto a los efectos adversos; así como potenciar los olvidos como consecuencia de la fatiga, la hipersomnolencia diurna o la pérdida de concentración (49). En el estudio conducido por Guo et al. (25) se correlacionaba lo previamente descrito con los resultados de la escala *MMAS-8* (**Tabla 7**). Mientras que los pacientes depresivos presentaban una correlación mayor con los puntos 2, 7 y 8 del test; aquellos que padecían ansiedad eran menos dados a seguir las indicaciones de los médicos, además de tener tendencia a la autopercepción negativa, viéndose una mayor relación con las respuestas 3, 6 y 8 del test.

En la literatura revisada, los autores coinciden en que tanto la politerapia (23,32) como la dosificación frecuente a lo largo del día (21,23) se relacionan negativamente con el nivel de cumplimiento. Esto se debe no sólo a que administrar un único fármaco antiepiléptico supone una menor probabilidad de interacciones y efectos adversos (50); sino al hecho de que los pacientes en tratamiento con varios FAE tienden a estar, por

lo general, menos satisfechos con el tratamiento y, consecuentemente, a ser peores cumplidores (27); además del hecho de que el riesgo de olvidarse una toma se ve incrementado cuanto más complejo es el régimen terapéutico (51).

En nuestro estudio, sin embargo, a pesar de no haberse demostrado influencia entre el número de FAE y el nivel de adherencia, sí que hemos visto cierta tendencia a la situación inversa, con un 21,05% de malos cumplidores entre los que tomaban un único FAE frente a los 17,24% en politerapia. Esto podríamos, quizás, justificarlo por las características de la población de la que hemos obtenido nuestra muestra. Como hemos dicho previamente, en las consultas de Epilepsia Monográfica suele haber una mayor proporción de pacientes con enfermedad refractaria o de difícil control que, consecuentemente, tienen regímenes de tratamiento más complejos; situación que podemos ver reflejada en el porcentaje de pacientes que se encuentran en tratamiento con más de un fármaco (60,41%) frente al objetivado en otros estudios; como el 30,1% de Shumet et al. (28), el 31% de Smithson et al. (24), el 32% de Bautista et al. (22) o el 47% de Samsonsen et al. (11). Esta característica puede hacer que los pacientes estén más concienciados con la necesidad de tomarse la medicación de forma adecuada, para intentar lograr así un control óptimo de su enfermedad. Además, suelen ser pacientes bajo un seguimiento médico más estrecho que aquellos seguidos de forma ambulatoria, lo que favorece el cumplimiento (11).

Por otro lado, el análisis de la influencia del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad en la adherencia de los pacientes no ha sido concluyente, no sólo en nuestro estudio, donde no hemos obtenido significancia estadística, sino a la hora de revisar la literatura publicada. Del total de artículos revisados, únicamente se obtuvo significancia estadística en relación con esta variable en dos de ellos, quienes mostraban evidencias completamente opuestas. Mientras que Sweileh et al. (27) objetivó que cuanto más tiempo llevaran los pacientes en tratamiento mejores eran los resultados del grado de adherencia; el estudio conducido por Liu et al. (31) llegó a la conclusión de que el grado de adherencia era mayor entre aquellos con diagnóstico reciente; siendo esta la tendencia objetivada entre nuestros pacientes, donde el porcentaje de malos cumplidores aumentaba si habían pasado más de dos años desde el diagnóstico de la enfermedad.

El hecho de que el cumplimiento sea peor entre los pacientes con enfermedad de larga data podría deberse a que el paso del tiempo puede comprometer la confianza que tienen los pacientes en la efectividad del tratamiento (52,53,54); ya sea porque llevar tanto tiempo libres de crisis les hace cuestionarse la necesidad de seguir tomando medicación, o por el hecho de no conseguir controlar las crisis a pesar de tomarse el tratamiento de manera correcta, lo que les crea la duda del beneficio que realmente les aporta tomar fármacos aparentemente inefectivos. Ambas situaciones pueden derivar en la suspensión del tratamiento de manera autónoma (4). También puede ser explicado por el hecho de que los pacientes con diagnóstico reciente puedan tener una mayor conciencia de enfermedad y de la necesidad de cumplimiento terapéutico frente a aquellos con una enfermedad epiléptica de años de evolución, quienes ya se han acostumbrado a convivir con la patología (35). De todas formas, sería interesante ampliar la evidencia disponible respecto a esta variable en estudios futuros para sacar conclusiones definitivas.

Como sucedía en el caso de la politerapia vs. monoterapia, en lo que respecta a la influencia en la adherencia tanto del tipo de epilepsia, como de la frecuencia de crisis, las tendencias vistas en nuestro estudio son contrarias a la evidencia demostrada en la literatura consultada. Por un lado, mientras que clásicamente se ha descrito que el padecer epilepsia generalizada puede condicionar un peor nivel de cumplimiento (11,30), el porcentaje de baja adherencia en nuestro estudio era mayor entre los pacientes con enfermedad focal. Por otro lado, en cuanto a la frecuencia de crisis, a pesar de que en diferentes estudios se ha descrito que el tener más crisis puede derivar en mal cumplimiento (24,28,32); en nuestra muestra el 21,05% de pacientes con menos de dos crisis al mes (teniendo en cuenta que el 75,60% de los mismos se encontraban libres de crisis) eran malos cumplidores, frente al 10% que padecían una frecuencia mayor.

Mientras una peor adherencia entre pacientes con epilepsia de carácter generalizado podría justificarse con la tendencia vista entre estos pacientes a sufrir crisis con menor frecuencia y, consecuentemente, a presentar largos periodos libres de enfermedad que pueden comprometer el cumplimiento, al igual que pasaba entre pacientes con enfermedad de larga data (30); la frecuencia de crisis es una variable difícil de filiar como causa o consecuencia. Mientras el padecer más crisis puede ser la causa del

incumplimiento porque la impotencia de los pacientes al no ver beneficio al tratamiento puede derivar en la suspensión de este; el no tomarse la medicación puede, por otro lado, producir o incrementar la frecuencia de las crisis del paciente, siendo en este caso consecuencia de no tomar las pastillas, no la causa (23).

Por último, a pesar de que las causas de mal cumplimiento puedan ser variadas, el olvido de la toma ha demostrado ser, en base a la evidencia actual, la principal causa de omisión de la toma (19,36,39,55); como podemos ver en los seis estudios de la literatura consultada que han analizado esta variable: 68% (19), 47% (23), 32,5% (30), 65,8% (31), 48,7% (32).

4.1. Limitaciones

A la hora de la realización de este trabajo, nos hemos encontrado una serie de limitaciones, siendo las más importantes el tamaño muestral, el cual ha condicionado una baja potencia estadística al tener un número pequeño de pacientes; y el diseño transversal del estudio, el cual no permite establecer una adecuada relación de causalidad entre la variable a estudio y el nivel de adherencia, al no realizar un seguimiento del paciente a lo largo del tiempo. Sería por lo tanto interesante, de cara al futuro, realizar estudios con diseño prospectivo. Esto permitiría estudiar no sólo el grado de cumplimiento en el momento de realización del trabajo, sino valorar como afecta el paso del tiempo a pacientes con potenciales factores de riesgo de mal cumplimiento y que, aparentemente, tienen buenos niveles de adherencia.

El haber obtenido a todos los participantes de la misma consulta, presentando estas características patológicas o demográficas muy similares; puede haber afectado, por otro lado, a la significancia de los resultados. Se podría valorar, por lo tanto, seleccionar en futuros estudios pacientes tanto hospitalarios como ambulatorios, para intentar conseguir así una cohorte más heterogénea.

Como ya hemos dicho previamente, la adherencia medida mediante el *MMAS-4* es una valoración subjetiva que puede sobreestimarse y que necesitaría contrastarse con métodos más objetivos diferentes del sistema *MPR*, puesto que este no permite saber cuál es la toma real de pastillas por parte del paciente, solo el nivel de recogida farmacológico.

Por último, la significancia de los resultados puede haberse visto afectada no sólo por el pequeño tamaño muestral, sino por el amplio número de variables estudiado en una población tan pequeña. Existen, además, otras variables de interés que han demostrado correlacionarse con el cumplimiento en estudios previos y que no hemos estudiado, como serían el grado de satisfacción con el tratamiento, la calidad de vida, la influencia de los efectos adversos o del estigma percibido en la adherencia y el nivel socioeconómico de los pacientes, entre otros.

5. CONCLUSIONES

Como conclusiones extraídas de la realización de este trabajo, podemos decir que la determinación de factores de riesgo para el mal cumplimiento es compleja. Las características dinámicas de una variable como la adherencia, que depende tanto de características sociodemográficas (el entorno, las circunstancias puntuales concomitantes al momento de valoración del grado de cumplimiento, si tiene o no otras patologías con sus respectivos tratamientos o el tipo de sistema sanitario, entre otras); como de otras relacionadas con la patología como el tipo de enfermedad manifestada en el paciente o el régimen terapéutico establecido; así como la vivencia que hace el paciente de su propio proceso patológico, hacen que sea muy difícil fijar patrones comunes y universales.

A pesar de que la baja potencia estadística de nuestro trabajo no permita comparar la evidencia vista en el mismo con las conclusiones extraídas por otros autores, el estudio de la adherencia es un campo de interés y relevancia dentro de la Neurología, puesto que puede permitir, en el futuro, el desarrollo de herramientas para aquellos factores que más influencia demuestren tener en el cumplimiento, como hemos visto que sucede en el caso de la presencia de patología psiquiátrica comórbida o el diagnóstico de epilepsia entre los pacientes jóvenes.

La evidencia consultada es, como ya hemos dicho, bastante contradictoria. Mientras algunos artículos apoyan la relación entre la adherencia y determinadas variables, en otros artículos sucede a la inversa. Esto refleja la importancia de realizar más artículos en relación con este ámbito con el objetivo de obtener conclusiones definitivas para reforzar y fomentar la adherencia en aquellos pacientes con riesgo de mal

cumplimiento desde el momento mismo del diagnóstico, mejorando así tanto su pronóstico como su calidad de vida

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Epilepsia. Who.int. [Internet]. 2022 [consulta, 10/11/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
2. Epilepsia. Mayoclinic.org. [Internet]. 2021 [consulta, 10/11/2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/epilepsy/symptoms-causes/syc-20350093>
3. Dilorio C., Shafer P.O., Letz R., Thomas H.R., Schomer D.L., Yeager K. Project EASE: a study to test a psychosocial model of epilepsy medication management. *Epilepsy Behav.* 2004; 5 (6): 926-936. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.08.011>
4. Cramer J.A., Glassman M., Rienzi V. The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav.* 2002; 3 (4): 338–342. doi: [https://doi.org/10.1016/s1525-5050\(02\)00037-9](https://doi.org/10.1016/s1525-5050(02)00037-9)
5. Manjunath R., Davis K.L., Candrilli S.D., Ettinger AB. Association of antiepileptic drug nonadherence with risk of seizures in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009; 14 (2): 372–378. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.12.006>
6. Faught E., Duh M.S., Weiner J.R., Guerin A., Cunnington M.C. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology.* 2008; 71 (20): 1572–1578. doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000319693.10338.b9>
7. Meyer A.C., Dua T., Ma J., Saxena S., Birbeck G. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2010; 88 (4): 260–266. doi: <https://doi.org/10.2471/blt.09.064147>

8. Nakhutina L., Gonzalez J.S., Margolis S.A., Spada A., Grant A. Adherence to antiepileptic drugs and beliefs about medication among predominantly ethnic minority patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011; 22 (3): 584–586. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.08.007>
9. Bardel A., Wallander M.A., Svardsudd K. Factors associated with adherence to drug therapy: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007; 63 (3): 307–314. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-006-0246-4>
10. Gazmararian J.A., Kripalani S., Miller M.J., Echt K.V., Ren J., Rask K. Factors associated with medication refill adherence in cardiovascular-related diseases: a focus on health literacy. *J Gen Intern Med.* 2006; 21(12): 1215–1221. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2006.00591.x>
11. Samsonsen, C., Reimers, A., Brathen, G., Helde, G., Brodtkorb, E. Nonadherence to treatment causing acute hospitalizations in people with epilepsy: an observational prospective study. *Epilepsia.* 2014; 55 (11): e125-e128. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.12801>
12. Wheeler D.C., Waller L.A., Elliott J.O. Modeling epilepsy disparities among ethnic groups in Philadelphia, PA. *Stat Med.* 2008; 27 (20): 4069–4085. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.3261>
13. Kobau R., DiIorio C. Epilepsy self-management: a comparison of self-efficacy and outcome expectancy for medication adherence and lifestyle behaviors among people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003; 4 (3): 217–225. doi: [https://doi.org/10.1016/s1525-5050\(03\)00057-x](https://doi.org/10.1016/s1525-5050(03)00057-x)
14. Zeber J.E., Copeland L.A., Pugh M.J. Variation in antiepileptic drug adherence among older patients with new-onset epilepsy. *Ann Pharmacother.* 2010; 44 (12): 1896–1904. doi: <https://doi.org/10.1345/aph.1p385>

15. Palacios Sánchez L. Epilepsia (Epilepsy). *Rev Colomb Psiquiatr.* 1999; 28 (2): 146-156. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcp/v28n2/v28n2a07.pdf>
16. López-González F.J., Villanueva V., Falip M., Toledo M., Campos D., Serratos J., editores. Manual de práctica clínica en Epilepsia. *Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019*. Madrid (España): Luzán 5 Health Consulting; 2019.
17. Maguire M.J., Jackson C.F., Marson A.G., Nevitt S.J. Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020; 4. Art. No.; CD011792. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011792.pub3>
18. Márquez Contreras E., Casado Martínez J.J., Márquez Cabeza J.J. Estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico. *FMC- Form Médica Contin Aten Primaria.* 2001; 8 (8): 558-573. Disponible en: <https://www.fmc.es/es-estrategias-mejorar-el-cumplimiento-terapeutico-articulo-S1134207201754710>
19. Paschal A.M., Rush S.E., Sadler T. Factors associated with medication adherence in patients with epilepsy and recommendations for improvement. *Epilepsy Behav.* 2014; 31: 346-350. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.10.002>
20. Rodríguez Chamorro M.A., García-Jiménez E., Amariles P., Rodríguez Chamorro A., Faus M.J. Revisión de tests de medicación del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria.* 2008; 40 (8): 413-417. doi: <https://doi.org/10.1157/13125407>
21. Gollwitzer, S., Kostev, K., Hagge, M., Lang, J., Graf, W., Hammer, H.M. Nonadherence to antiepileptic drugs in Germany: A retrospective, population-based study. *Neurology.* 2016; 87 (5): 466-472. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002791>

22. Bautista, R.E.D., Rundle-Gonzalez, V. Effects of antiepileptic drug characteristics on medication adherence. *Epilepsy Behav.* 2012; 23 (4): 437-441. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.02.002>
23. Ferrari, C.M., de Sousa R.M., Castro, L.H. Factors associated with treatment non-adherence in patients with epilepsy in Brazil. *Seizure.* 2013; 22 (5): 384-389. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.02.006>
24. Smithson, W.H., Hukins, D., Buelow, J.M., Allgar, V., Dickson, J. Adherence to medicines and self-management of epilepsy: a community-based study. *Epilepsy Behav.* 2013; 26 (1): 109-113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.10.021>
25. Guo, Yi., Ding X., Lu, R., Shen, C., Ding, Y., Wang, s., Tang, Y., Ding, M. Depression and anxiety are associated with reduced antiepileptic drug adherence in Chinese patients. *Epilepsy Behav.* 2015; 50: 91-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.06.042>
26. Ettinger, A.B., Good, M.B., Manjunath, R., Faught, R.E., Bancroft, T. The relationship of depression to antiepileptic drug adherence and quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014; 36: 138-143. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.05.011>
27. Sweileh, W.M., Ihbesheh, M.S., Jarar, I.S., et al. Self-reported medication adherence and treatment satisfaction in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011; 21 (3): 301-305. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.04.011>
28. Shumet, S., Wondie, M., Ayano, G., Asfaw, H., Tilshun, K., Gebremeskel, M. Antiepileptic drug adherence ant its associated factors among epilepsy patients on follow-ups at Ammanuel Mental Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 2022; 32 (5): 913-922. doi: <https://doi.org/10.4314/ejhs.v32i5.6>

29. Shallcross, A.J., Becker, D., Singh, A., et al. Psychosocial factors associated with medication adherence in ethnically and socioeconomically diverse patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016; 46: 242-245. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.01.034>
30. 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. doi: <https://doi.org/10.11622/smedj.2016022>
31. 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): 289-294. doi: <https://doi.org/10.1684/epd.2013.0588>
32. Niriayo, Y.L., Mamo, A., Gidey, K., Demoz, G. T. Medication belief and adherence among patients with Epilepsy. *Behav Neurol.* 2019. Article ID: 2806341. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/2806341>
33. Yan Chan, A.H., Horne, R., Hankins, M., Chisari, C. The Medication Adherence Report Scale: a measurement tool for eliciting patients' report of nonadherence. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 86 (2): 1281-1288. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.14193>
34. Stanaway L., Lambie D.G., Johnson R.H. Non-compliance with anticonvulsant therapy as a cause of seizures. *NZ Med J.* 1985; 98: 150-152.
35. Piper K., Richman J., Faught E., et al. Adherence to antiepileptic drugs among diverse older Americans on Part D Medicare. *Epilepsy Behav.* 2017; 66: 68-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.10.017>
36. Paschal A.M., Hawley S.R., St R.T., Ablah E. Measures of adherence to epilepsy treatment: review of present practices and recommendations for future directions. *Epilepsia.* 2008; 49 (7): 1115-1122. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01645.x>

37. Brown I., Sheeran P., Reuber M. Enhancing antiepileptic drug adherence: a randomized controlled trial. *Epilepsy Behav.* 2009; 16 (4): 634-639. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.09.014>
38. Henriques MAPH. Adesão ao regime terapêutico em idosos [tesis]. Lisboa: Escola Superior de Enfermagem de Lisboa; 2006.
39. Specht U., Elsner H., May T.W., Schimichowski B., Thorbecke R. Postictal serum levels of antiepileptic drugs for detection of noncompliance. *Epilepsy Behav.* 2003; 4 (5): 487-495. doi: [https://doi.org/10.1016/s1525-5050\(03\)00151-3](https://doi.org/10.1016/s1525-5050(03)00151-3)
40. Handoko K.B., Zwart-van Rijkom J.E.F., Visee H.F., Hermes W.A.J.J., Hekester Y.A., Egberts T.C.G. Drug treatment-related factors of inadequate seizure control. *Epilepsy Behav.* 2008; 13 (3): 545-548. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.04.007>
41. Cornèlio R.C.A.C., Pinto A.L.T, Pace F.H.L., Moraes J.P., Chebli J.M.F. Non-adherence to the therapy in Crohn's disease patients: prevalence and risk factors. *Arquivos de Gastroenterologia.* 2009; 46 (3): 183-189. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-28032009000300008>
42. Ben-Menachen E., Sander J.W., Privitera M., Gilliam F. Measuring outcomes of treatment with antiepileptic drugs in clinical trials. *Epilepsy Behav.* 2010; 18 (1-2): 24-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.04.001>
43. Williams A.B. Adherence to highly active antiretroviral therapy. *Nurs Clin North Am.* 1999; 34 (1): 113-129.
44. Tebbi C.K. Treatment compliance in childhood and adolescence. *Cancer.* 1993; 71 (10 Suppl): 3441-3449. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930515\)71:10+%3C3441::aid-cnrcr2820711751%3E3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930515)71:10+%3C3441::aid-cnrcr2820711751%3E3.0.co;2-p)

45. Buck D., Jacoby A., Baker G.A., Chadwick D.W. Factors influencing compliance with antiepileptic drug regimes. *Seizure*. 1997; 6 (2): 87-93. doi: [https://doi.org/10.1016/s1059-1311\(97\)80060-x](https://doi.org/10.1016/s1059-1311(97)80060-x)
46. Bender B.G., Bender S.E. Patient-identified barriers to asthma treatment adherence: responses to interviews, focus groups, and questionnaires. *Imunol Allergy Clin North Am*. 2005; 25 (1): 107-130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2004.09.005>
47. Tellez-Zenteno J.F., Patten S.B., Jette N., Williams J., Wiebe S. Psychiatric comorbid epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007; 48 (12): 2336-2344. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01222.x>
48. Wagner G.J., Goggin K., Remien R.H., et al. A closer look at depression and its relationship to HIV antiretroviral adherence. *Ann Behav Med*. 2011; 42 (3): 352-360. doi: <https://doi.org/10.1007/s12160-011-9295-8>
49. Wagner G.J., Ryan G.W. Relationship between routinization of daily behaviors and medication adherence in HIV-positive drug users. *AIDS Patient Care STDS*. 2004; 18 (7): 385-393. doi: <https://doi.org/10.1089/1087291041518238>
50. Carpay J.A., Aldenkamp A.P., van Donselaar C.A. Complaints associated with the use of antiepileptic drugs: results from a community-based study. *Seizure*. 2005; 14 (3): 198-206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.01.008>
51. Gabr W.M., Shams M.E. Adherence to medication among outpatient adolescents with epilepsy. *Saudi Pharm J*. 2015; 23 (1): 33-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2014.05.003>
52. Farmer K.C., Jacobs E.W., Phillips C.R. Long-term patient compliance with prescribed regimens of calcium channel blockers. *Clin Ther*. 1994; 16 (2): 316-326, discussion: 271-272.

53. Ghods A.J., Nasrollahzadeh D. Noncompliance with immunosuppressive medications after renal transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2003; 1 (1): 39-47.
54. Dhanireddy K.K., Maniscalco J., Kirk A.D. Is tolerance induction the answer to adolescent non-adherence? *Pediatr Transplant*. 2005; 9 (3): 357-363. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2005.00285.x>
55. Hasiso T.Y., Desse T.A. Adherence to treatment and factors affecting adherence of epileptic patients at Yirigalem General Hospital, Southern Ethiopia: a prospective cross-sectional study. *PLoS One*. 2016; 11 (9): e0163040. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163040>
56. O'Rourke G., O'Brien J.J. Identifying the barriers to antiepileptic drug adherence among adults with epilepsy. *Seizure*. 2017; 45: 160-168. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.12.006>
57. Brodtkorb E., Samsonsen C., Sund J.K., Brathen G., Helde G., Reims A. Treatment non-adherence in pseudo-refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016; 122: 1-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.02.001>

ANEXO

Anexo I: Fármacos antiepilépticos

VPA	Ácido Valproico	LTG	Lamotrigina
PHT	Fenitoína	LEV	Levetiracetam
CBZ	Carbamazepina	TPM	Topiramato
GBP	Gabapentina	ESM	Etosuximida
PGB	Pregabalina	PB	Fenobarbital

Tabla 13: FAE. Glosario de las abreviaturas de los fármacos antiepilépticos.

Anexo III: Resumen de la búsqueda bibliográfica

	EDAD	GÉNERO	NIVEL SOCIOECONÓMICO	NIVEL SOCIOCULTURAL	ESTADO LABORAL	ESTADO MARITAL	COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA
Paschal et al.	53% 25-46	57% mujeres	53% <30.000/año	46% estudios intermedios	55% en paro Peor adherencia en paro	-	-
Gollwitzer et al.	44,9% >60 (Peor adherencia en jóvenes)	50,8% mujeres	-	-	-	-	27,9% depresión Mejor adherencia en diversidad funcional
Bautista et al.	Media de 42	55% varones	-	76% estudios intermedios	-	-	-
Ferrari et al.	Media de 39,7 Peor adherencia en jóvenes	53,5% mujeres Peor adherencia en hombres	-	15,1% estudios superiores	37,9% trabajando	-	-
Smithson et al.	Media de 48,94	57% mujeres	-	43% ninguna cualificación	42% trabajando	62% en relación estable	-
Guo et al.	Media de 28	54,3% hombres	-	-	61,4% trabajando	52,7% en relación estable	19,6% depresión 25,5% ansiedad Peor adherencia en ansiedad y depresión
Ettinger et al.	-	55,69% mujeres	25-50.000/año	Estudios intermedios	75,2% trabajando Peor adherencia en paro con depresión	62% en relación estable	17,7% depresión Peor adherencia en depresión
Sweileh et al.	Media de 36,8 Mejor adherencia en ancianos	60% hombres	-	-	-	-	-
Shumet et al.	El 27% 26-33	64,7% hombres	-	29,4% estudios intermedios Peor adherencia en bajo nivel educativo	41,5% en paro	52,6% solteros	36% ansiedad
Samsonsen et al.	30-60 Peor adherencia en jóvenes	68% hombres	-	-	-	79% en relación estable	18% diversidad funcional
Shallcross et al.	Media de 38,2	50,9% hombres	67,3% <40.000/año	30,9% estudios superiores	-	60% solteros	38,2% depresión
Gurumurthy et al.	El 70% 18-30	55,7% hombres	43,9% nivel bajo Peor adherencia en bajo nivel económico	34,8% estudios intermedios	52,5% en paro	52,3% en relación estable	-
Liu et al.	Media de 35,3	59% hombres	-	-	-	-	-
Niriayo et al.	Media de 30,46	61,3% hombres	52,1% <1.500/año	42,5% estudios intermedios	70,9% en paro	58,9% solteros	16,8% patología psiquiátrica

Tabla 14: Clasificación por estudios de las variables sociodemográficas de la revisión bibliográfica.

	TIPO DE CRISIS	TIPO DE EPILEPSIA	FRECUENCIA DE CRISIS	NÚMERO DE FAE	POSOLOGÍA	AÑOS DE EVOLUCIÓN
Paschal et al.	-	-	76% libre de crisis	-	62% 2 dosis/día	-
Gollwitzer et al.	-	-	-	-	77,4% 2 dosis/día Peor adherencia si más dosis/día	-
Bautista et al.	84% focal	-	20% libre de crisis	68% monoterapia Mejor adherencia en monoterapia	3 dosis/día Peor adherencia si más dosis/día	-
Ferrari et al.	88,3% focal	-	-79% 1 CE/6 meses	71,7% politerapia Peor adherencia en politerapia	-	Media de 22,4
Smithson et al.	-	-	39% 1 CE/año Peor adherencia en más frecuencia	69% monoterapia	-	-
Guo et al.	80,4% focal	-	-	58,7% politerapia	-	-
Ettinger et al.	-	-	-	-	-	-
Sweileh et al.	-	-	44,7% 1CE/ 3 meses	63,2% politerapia	-	Media de 22,1 Mejor adherencia cuanto más tiempo
Shumet et al.	-	-	37,6% 1 CE/mes Peor adherencia en más frecuencia	69,9% monoterapia	-	-
Samsonsen et al.	85% focal Peor adherencia en generalizada	-	-	53% monoterapia	-	-
Shallcross et al.	-	-	47,3% >1 CE/mes	-	-	-
Gurumurthy et al.	66,1% focal Peor adherencia en generalizada	-	50,6%	53,4% monoterapia	-	-
Liu et al.	generalizada	57,9% CTCG	-	-	-	Media de 8,8 Peor adherencia cuanto más tiempo
Niriayo et al.	75,7% generalizada	73,6% CTCG	45,5% 1 CE/3 meses Peor adherencia con más frecuencia	48,6% <3 FAE Peor adherencia en politerapia	-	-

Tabla 15: Clasificación por estudios de las variables relacionadas con la patología epiléptica de la revisión bibliográfica.