

Factores de riesgo para incumplimiento terapéutico en pacientes con epilepsias

Efraín Santiago-Rodríguez,* Víctor Sales-Carmona,** Ricardo Ramos-Ramírez*

Recepción versión modificada 05 de julio del 2001; aceptación 18 de julio del 2001

Resumen

La falta de adherencia terapéutica es uno de los factores principales que modifican la efectividad farmacológica de los antiepilépticos. Para determinar los factores de riesgo asociados a incumplimiento terapéutico en pacientes con epilepsias, realizamos un estudio de casos y controles incluido dentro de una cohorte. Analizamos trece factores que incluyeron las características del paciente, de la enfermedad y de la relación médico-paciente. El seguimiento fue de seis meses; como indicadores se determinaron niveles séricos de antiepilépticos y el registro por conteo directo de los medicamentos. De 150 pacientes que concluyeron el estudio, 66 fueron incumplidores y 84 cumplidores. Siete factores mostraron asociación con una razón de momios mayor de 3 ($p < 0.05$); luego del análisis de regresión logística, sólo el número total de tabletas y el nivel intelectual demostraron una asociación significativa con el incumplimiento terapéutico. La presencia simultánea de estos factores incrementa en 3.66 veces el riesgo de incumplimiento terapéutico. Concluimos que los pacientes con un coeficiente intelectual inferior, y que requieren más de tres tabletas de uno o más antiepilépticos, tienen un riesgo de 3.66 veces mayor de no adherirse al tratamiento antiepiléptico.

Palabras clave: Incumplimiento terapéutico, epilepsia, factores de riesgo, coeficiente intelectual.

Introducción

Las epilepsias son de las alteraciones neurológicas más frecuentes. Comprenden a un extenso grupo de síndromes y crisis de diversa índole. Hasta el momento se han realizado grandes avances para entender su fisiopatología, mejorar los métodos de diagnóstico y encontrar alternativas de tratamiento. Los medicamentos antiepilépticos pueden con-

Summary

Inadequate compliance is a major contributor to unsuccessful treatment in epilepsies. To establish risk factors associated with therapeutic non-compliance in patients with epilepsy, we carried out a case-control study, nested into a cohort, with thirteen factors possibly implicated in therapeutic non-compliance. The patient's general characteristics, the illness, and patient-practitioner relationship were studied. Patients were followed during 6 months; during this time, serum levels and pill counts were registered. Of 150 patients, 66 were non-compliers and 84 were compliers. Seven of thirteen factors were statistically different with an odds ratio greater than 3 ($p < 0.05$). However, after log-linear regression analysis, only the total number of pills per day and the subject's intellectual level were significant. These two factors increase 3.66 times the risk of non-compliance. We conclude that epileptic patients with a low intellectual level and more than three prescribed pills per day have a 3.66 times greater risk of non-compliance to anti epileptic treatment.

Key words: Epilepsy, risk factors, therapeutic non-compliance, intellectual coefficient.

trolar las crisis epilépticas en el 85 al 90 % de los casos tratados.¹ Sin embargo, los pacientes con epilepsias tienen diversos grados de adherencia terapéutica, que pueden variar entre el 30 y el 150%, lo cual disminuye la eficacia de los medicamentos antiepilépticos.²

La adherencia terapéutica se define como el grado de concordancia entre las indicaciones médicas y lo realizado por el paciente.³ Las indicaciones médicas se

* Unidad de Neurología Hospital General de México, SSA.

** Unidad de Epidemiología Clínica Facultad de Medicina UNAM Hospital General de México, SSA.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Efraín Santiago Rodríguez Depto de Neurofisiología Clínica, Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, México, 06725, D.F. Tel: 56276900 ext.: 1229, e-mail: santiago@calli.cnb.unam.mx

dividen en dos grandes grupos: las relacionadas con la administración de medicamentos, y las que modifican el estilo de vida del paciente. En el caso de las epilepsias es necesario modificar algunos hábitos, como la ingestión de bebidas alcohólicas, el uso de estimulantes del SNC y el desvelo, entre otros.

En enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, el asma bronquial y la hipertensión arterial se han estudiado algunos factores que influyen en la adherencia terapéutica: el grado de control de la enfermedad, el número de medicamentos indicados y su frecuencia de administración.⁴⁻⁷ En el caso de las epilepsias se han propuesto cuatro parámetros relacionados con el grado de adherencia terapéutica: las características de la enfermedad, del paciente, del tratamiento y la relación médico-paciente.⁷ Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo fue determinar los factores de riesgo asociados con incumplimiento terapéutico en pacientes con epilepsias.

Pacientes y métodos

Para determinar los factores de riesgo asociados a incumplimiento terapéutico en pacientes con epilepsias, se efectuó un estudio prospectivo, longitudinal y comparativo. Se utilizó un diseño de casos y controles incluido dentro de una cohorte. La población estudiada incluyó pacientes que acuden al servicio de neurología del Hospital General de México. Se realizó un seguimiento de seis meses para poder identificar a los pacientes, incumplidores y cumplidores. La división se realizó tomando en cuenta los niveles séricos de los medicamentos indicados y la cuenta directa de los antiepilépticos prescritos. Posteriormente se efectuó un análisis de los factores que determinaron que un paciente no se adheriera al tratamiento indicado.

Los factores de riesgo analizados fueron: sexo, escolaridad, nivel socioeconómico, tipo de crisis epilépticas, tiempo de evolución de la enfermedad, concepto sobre la enfermedad, concepto sobre la duración del tratamiento, tipo de personalidad, coeficiente intelectual, frecuencia y número total de tabletas indicadas por día. Durante el periodo de seguimiento se efectuó la determinación de las reacciones adversas, el grado de control de las crisis y la satisfacción con la atención médica. El tipo de epilepsias se estableció de acuerdo con la Clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia.⁸ El tipo de personalidad se determinó utilizando el MMPI (Inventario Multifásico de la Personalidad) en español.⁹ El coeficiente intelectual por medio de la prueba rápida de Barranquilla.¹⁰ Para el grado de control de las epilepsias se usó la fórmula propuesta por Eslava-Cobos.¹¹ Para evaluar los factores restantes se utilizó un cuestionario diseñado ex profeso, que se aplicó durante la primera entrevista.

Los niveles séricos de los antiepilépticos se determinaron al 2º, el 4º y el 6º mes del estudio, por medio de técnica de radioinmunoensayo que se ha reportado tiene coeficientes de variación del 5%, un poco mayores a la técnica de cromatografía.¹²

Para contar los antiepilépticos se comparó el número de tabletas que el paciente presentaba en el momento de cada consulta y el número de tabletas esperadas según la dosis indicada. Se calculó el porcentaje de tabletas omitidas, tomado como el 100 por ciento el número de tabletas indicadas. Una ingesta menor al 80 % de las tabletas se tomó como indicativa de incumplimiento terapéutico, en conjunto con una determinación de niveles séricos por debajo del límite terapéutico. El análisis estadístico se realizó por medio de Chi cuadrada, utilizando el programa EPINFO. El grado de asociación entre los factores evaluados se determinó por medio de la razón de momios. Con las variables significativas se efectuó un análisis por medio de regresión logística, utilizando para tal fin el programa True Estat. Ingresaron al modelo únicamente factores con un intervalo de confianza mayor al 95 %. Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital General de México.

Resultados

Ingresaron al estudio 157 pacientes, de los cuales se eliminaron 7:5 por no acudir nuevamente a las consultas y 2 por embarazo. De los 150 pacientes restantes, 68 fueron del sexo masculino y 82 del sexo femenino. La edad promedio fue de 23.98 ± 8.3 años. Los tipos de epilepsias se distribuyeron de la siguiente forma: 105 pacientes presentaron crisis tónico-clónico generalizadas, 21 pacientes crisis parciales complejas, 18 pacientes crisis parciales motoras y 6 pacientes epilepsia mioclónica juvenil. El tiempo promedio de la duración de la enfermedad fue de 8.6 años.

De los factores de riesgo estudiados, que corresponden a las características de los pacientes, el grado de control de las epilepsias fue excelente en 24 pacientes, bueno en 39, regular en 33, y malo en 54. Nueve pacientes tuvieron un coeficiente intelectual superior, 90 normal, 36 inferior y 15 muy inferior. Los pacientes pertenecieron a un nivel socioeconómico alto en 6 casos, a un nivel medio en 39 y a un nivel bajo en 105. El promedio de escolaridad fue de 7 años.

El siguiente grupo de factores de riesgo corresponde a las características del tratamiento antiepiléptico. En 126 pacientes fue con un solo medicamento, los restantes recibieron dos o más. La carbamazepina fue el fármaco más indicado, se administró en 78 pacientes; la difenilhidantoína en 45; el ácido valproico en 33; el fenobarbital en 6 y la primidona en 3. La frecuencia de administración fue de tres dosis por día en 99 pacientes y dos dosis al día en

51. El número total de tabletas administradas durante el día fue de 3 en 126 pacientes y de 4 o más en 24 pacientes. Las reacciones adversas se presentaron en 108 pacientes, de los cuales 66 presentaron una reacción, y 42 dos o más. Sólo 42 pacientes estuvieron libres de reacciones adversas al tratamiento antiepiléptico. Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia fueron: la somnolencia en el 53% y el mareo en el 31.25% de los casos. Ningún paciente suspendió el tratamiento y no fue necesario cambiar el medicamento indicado a ningún paciente.

Otro grupo de factores de riesgo se refiere a las expectativas que tienen los pacientes respecto de su enfermedad y tratamiento. En la información sobre las epilepsias, 117 pacientes manifestaron que se debía a una alteración en el funcionamiento de su cerebro y 33 opinaron que se debía a brujería, castigo divino u otro concepto mágico. En cuanto a la duración del tratamiento, 42 pacientes afirmaron que su tratamiento duraría un año; 36 manifestaron una duración de tres años, 24 cinco años, otros 24 toda su vida y 24 no sabían la duración. El grado de satisfacción sobre la atención médica recibida fue excelente en 28 pacientes, muy buena en 15, buena en 102 y regular o mala en 5 pacientes.

Los niveles séricos de los antiepilépticos estuvieron en rangos terapéuticos en 132 pacientes en la primera determinación; en la segunda disminuyó a 111 y en la última únicamente 93 pacientes conservaron valores en rangos aceptables. De tal forma que si tomamos en cuenta los niveles séricos como factor único para determinar qué pacientes tuvieron una adherencia terapéutica inadecuada, correspondería al 12%, 26% y 38%, respectivamente.

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

Finalmente, al combinar los niveles séricos y la cuenta de tabletas tuvimos 84 (56%) pacientes con una adherencia terapéutica adecuada y 66 (44%) con adherencia inadecuada. Este parámetro se utilizó para la división de la muestra en dos grupos: cumplidores e incumplidores, que posteriormente se utilizó para determinar los factores de riesgo asociados a incumplimiento. Los factores que mostraron diferencias significativas para incumplimiento terapéutico, con una $p < 0.05$ fueron los siguientes: enfermedad con más de 5 años de evolución; padecer crisis parciales complejas; control malo o regular de la enfermedad; coeficiente intelectual

Cuadro I. Análisis de los factores de riesgo asociados al incumplimiento terapéutico en pacientes con epilepsia

Variable	Razón de momios	p = *	Intervalo de confianza
Sexo masculino	0.58	0.20	0.27-1.23
Crisis parciales complejas	2.96	0.02	1.03-8.78
Evolución de más de 5 años	2.47	0.007	1.20-5.13
Control malo o regular	3.08	0.001	1.46-6.53
Personalidad paranoide	3.20	0.19	0.71-16.41
Coeficiente intelectual bajo	5.52	0.001	2.48-12.42
Nivel socioeconómico bajo	2.92	0.010	1.28-6.73
Escolaridad menor a 6 años	1.50	0.30	0.74-3.06
Tres o más dosis al día	3.90	0.001	1.72-8.96
Más de tres tabletas al día	12.60	0.001	3.30-56.38
Una o más reacciones adversas	1.61	0.30	0.73 - 3.59
Concepto mágico de la enfermedad	1.73	0.20	0.74-4.03
Medicación de por vida	0.99	0.11	0.47 - 2.08
Insatisfacción en la atención médica	0.84	0.43	0.10 - 6.46

* Chi cuadrada, los valores de $p < 0.05$ se consideran significativos.

Cuadro II. Análisis de regresión logística de los factores de riesgo asociados al incumplimiento terapéutico de pacientes con epilepsia

Variable	Coeficiente de la razón de momios	Razón de momios	Intervalo de confianza 95%
No. de tabletas	2.273	9.710	1.055-98.782
Nivel intelectual	1.509	4.522	1.28- 18.128

Se muestran sólo los resultados de los factores que mostraron asociaciones significativas

inferior; proveniente de un nivel socioeconómico bajo; la toma de antiepilépticos tres o más veces por día y la ingesta de más de 3 tabletas al día. Estos factores son también los que presentan una asociación más fuerte, representada por un valor mayor a 3 de la razón de momios. Lo anterior se resume en el cuadro I.

En el caso de la personalidad paranoide aunque no existieron diferencias significativas, se aprecia una razón de momios mayor a 3, por lo que se incluyó para el análisis de regresión.

Por medio del análisis de regresión logística se identificaron los factores realmente asociados a incumplimiento terapéutico. En los diferentes modelos analizados, dos variables se encuentran asociadas a incumplimiento terapéutico: el coeficiente intelectual y el número total de tabletas ingeridas al día. El modelo, sus variables, y su nivel de significancia se muestran en el cuadro II.

Para determinar si efectivamente el modelo reducido que incluye sólo las variables significativas es similar y comparativo al modelo que incluye a todas las variables, denominado modelo saturado, efectuamos una comparación entre ambos. El valor de $p = 0.257$, significa que no existe diferencia entre los modelos referidos previamente.

El análisis de la capacidad de predicción del modelo, de ser un paciente incumplidor o cumplidor, realizada mediante la bondad de ajuste,¹³ determinó un valor de Chi cuadrada de 8.53 con una $p = 0.38$. Este valor no es significativo, por lo que podemos determinar que los valores observados son similares a los valores determinados por el modelo.

Para evaluar la probabilidad de incumplimiento o cumplimiento terapéutico con la presencia o ausencia de los dos factores de riesgo significativos utilizamos el modelo logístico de Cornfield.¹⁴ La presencia de estos factores en los pacientes nos proporciona una probabilidad de incumplimiento de 0.938, en tanto que su ausencia baja la probabilidad a 0.256. La división de las dos probabilidades nos proporcionó el riesgo de incumplimiento: 3.66. El valor anterior significa que los pacientes con epilepsias que posean estos dos factores tienen 3.66 veces más probabilidad de no apegarse al tratamiento indicado que aquellos pacientes que no los tienen.

Discusión

La frecuencia del incumplimiento terapéutico en nuestros pacientes es similar a los valores reportados en estudios previos, en los cuales se toman en cuenta diversos tipos de epilepsias.^{15,16} Asimismo, la proporción de pacientes incumplidores fue mayor con el incremento en el tiempo de seguimiento, lo que significa que a mayor duración del tratamiento, el paciente se apega en menor grado al tratamiento indicado.

Las crisis parciales complejas se asociaron, inicialmente en forma significativa, a incumplimiento terapéutico con una razón de momios de 2.96, esta asociación se pierde al realizar el análisis de regresión logística. En relación íntima con el factor previo se encuentra el tiempo de evolución de las epilepsias y el grado de control de la misma. Se determinó que los pacientes con más de 5 años de evolución de la enfermedad y con un pobre o regular control de las crisis se asocian a incumplimiento terapéutico, con una razón de momios de 2.47 y 3.08, respectivamente. No obstante, el análisis de regresión logística no encuentra significativo ninguno de los tres factores, lo que indica que dichos factores se encuentran asociados de alguno de los factores que sí fueron significativos.¹³

La influencia que las características de las epilepsias tienen en el incumplimiento terapéutico ha sido poco estudiada. Gelisse y cols¹⁷ evaluaron a 155 pacientes con epilepsia mioclónica juvenil y respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico; encontraron sólo un 9.7% de incumplimiento terapéutico. En nuestro estudio, aunque el número de pacientes con este tipo de epilepsia es pequeño, encontramos que sólo 1 de los 6 pacientes tuvieron incumplimiento terapéutico. Esta proporción es mas baja que la proporción total de incumplimiento y concuerda con el estudio previo. Esto sugiere, que los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil, que se caracterizan por crisis esporádicas, escasa repercusión cognitiva y respuesta adecuada al tratamiento, tienen mayor cumplimiento terapéutico que los pacientes con crisis parciales complejas que se caracterizan por crisis frecuentes, trastornos cognitivos, emocionales y respuesta inadecuada al tratamiento.

El tipo de personalidad del paciente con epilepsias no resultó ser un factor significativo, aunque la personalidad de tipo paranoide se asoció, con una razón de momios de 3.20, a incumplimiento terapéutico, el análisis de regresión logística no demostró asociación significativa. En cuanto a los pacientes con cumplimiento adecuado, la personalidad impulsiva y la obsesivo-compulsiva fueron las más frecuentes, esta asociación tampoco es significativa.

El coeficiente intelectual bajo influyó negativa y significativamente en la adherencia terapéutica. De hecho junto con la forma de administrar el medicamento antiepiléptico, son los factores con mayores diferencias significativas, que representan una asociación más sólida y los únicos que conservaron dichas diferencias en el análisis de regresión logística. La relación entre las alteraciones cognitivas y el cumplimiento terapéutico ha sido estudiada en un grupo de niños con epilepsia, se encontró, que aquellos que asistieron a una escuela de educación especial tuvieron más incumplimiento terapéutico que los que asistieron a una escuela normal.¹⁸ Es

posible que el deterioro cognitivo dificulte la comprensión adecuada de las indicaciones médicas y los beneficios que de ellas se derivan. Desafortunadamente el deterioro cognitivo es mayor en los pacientes que no tienen un control adecuado de la epilepsia, lo cual fomenta un efecto sinérgico de los factores de riesgo.¹⁹ En estos casos es fundamental contar con el apoyo familiar para la administración de la medicación antiepiléptica. Como ha sido demostrado por Otero y Hodes²⁰ en un estudio en donde analizaron la relación entre niños con epilepsias y sus madres, el incumplimiento terapéutico estuvo asociado a casos en donde existía una mala relación entre el paciente y su madre.

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

En cuanto a los factores relacionados con el tratamiento antiepiléptico, las reacciones adversas que presentaron los pacientes no influyeron en el cumplimiento ya que la asociación es muy débil, con una razón de momios de 1.61 que no es significativa. Lo contrario sucedió con la complejidad del tratamiento antiepiléptico. Así, la frecuencia de administración de los medicamentos antiepilépticos y el número total de tabletas recibidas, son los factores que se asocia con mayor fuerza al incumplimiento terapéutico. Esta asociación sigue siendo significativa con el análisis de regresión logística, únicamente para el número total de tabletas. Como ya es conocido en otro tipo de enfermedades, los pacientes tienden a omitir la toma de medicamentos al incrementarse el número y la frecuencia de administración. Por lo anterior, en la medida de lo posible, habrá que preferir tratamientos con un antiepiléptico y con el menor número de tabletas al día.^{21,22}

El grado de escolaridad no se asoció a incumplimiento. La opinión que el paciente tuvo de la duración de su tratamiento y el número de reacciones adversas tampoco influyeron significativamente en la adherencia terapéutica. El concepto del paciente sobre la causa que le originó la epilepsia no fue significativo, aunque el pensamiento mágico sí fue más frecuente en el grupo de pacientes con incumplimiento terapéutico. Sin embargo, estudios previos analizan específicamente el impacto que tiene la carencia de información sobre la epilepsia en el incumplimiento terapéutico. Gopinath y cols²³ reportaron que una tercera parte de sus pacientes no obtienen información adecuada de sus médicos y que esto refleja en el incumplimiento terapéutico. Adamolekun y cols²⁴ estudiaron a dos grupos de pacientes con crisis generalizadas: el grupo experimental recibió la información sobre el diagnóstico y manejo de su enfermedad y el grupo control recibió la atención normal. Los autores

demonstraron un incremento del 76% en la asistencia a sus consultas y en el cumplimiento terapéutico durante un seguimiento de 6 meses en el grupo experimental. Es importante referir que las epilepsias están rodeadas de una serie de prejuicios mágico-religiosos que no son frecuentes en otro tipo de enfermedades crónicas.²⁵

Finalmente, mencionaremos que el grado de satisfacción con la atención médica no tuvo influencia sobre la falta de adherencia terapéutica. Conviene recordar que de todas las variables referidas previamente, sólo el nivel intelectual y el número total de tabletas ingeridas durante el día son realmente factores de riesgo significativos. Las otras variables tienen escasa influencia sobre el incumplimiento terapéutico, lo que se pudo demostrar porque no se encontraron diferencias significativas entre el modelo saturado y el reducido.

De los resultados previos podemos inferir que es necesario poner mayor atención en los pacientes con epilepsias que tengan nivel intelectual por abajo del normal y que en su tratamiento tengan que ingerir 3 o más tabletas de antiepilépticos al día. El coeficiente intelectual no es factible de modificar; sin embargo, podemos intentar involucrar a un familiar cercano en el cuidado del paciente con estas características y tratar de utilizar el menor número de antiepilépticos posible. Si estas medidas realmente mejoran el cumplimiento terapéutico deberá determinarse en un estudio posterior.

Referencias

1. **Armijo JA.** Which drugs should be chosen for the different types of epilepsy? *Rev Neurol* 1997;25:356-366.
2. **Leppik IE, Sctimidt D.** Summary of the First International Workshop of Compliance in Epilepsy. *Epilepsy Res* 1988; Suppl 1:179-182.
3. **Sackett DL.** Epidemiología Clínica. Una ciencia básica para la medicina clínica. Díaz de Santos. Madrid, 1989.
4. **Rand CS, Wise RA.** Measuring adherence to asthma medication regimens. *Am J Respir* 1994;149: 69-76.
5. **Ho M, Marger M, Beart J, Yip I, Shekelle P.** Is the quality of diabetes care better in a diabetes clinic or in a general medicine clinic?. *Diabetes Care* 1997;20:467-468.
6. **Rudd P.** Clinicians and patients with hypertension: unsettled issues about compliance. *Am Heart J* 1995;130:572-579.
7. **Leppik IO.** How to get patients with epilepsy to take their medication. The problem of non-compliance. *Postgraduate Medicine* 1990;88:253-256.
8. **ILAE.** Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
9. **Hathaway SR.** MMPI-Español. El Manual Moderno. México, 1967.
10. **Del Olmo F.** BARSIT. El Manual Moderno. México, 1980.
11. **Eslava-Cobos J.** Objective Measure of Treatment Outcome in Epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:572-576.
12. **Wad N.** Simultaneous determination of 11 antiepileptic compounds in serum by high performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1984;305:127-133.

13. **Schlesselman JJ.** Case-Control Studies. Oxford University Press, Oxford, 1982.
14. **Cornfield J, Haenszel W.** Some aspects of retrospective studies. *J Chron Dis* 1960;11:523-534.
15. **Leppik IE.** Compliance in the treatment of epilepsy. En; *The treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. Wyllie E (Ed.) Lea & Febiger, 1ª. Edición Philadelphia, 1993, PP 810-816.
16. **Kyangas H.** Compliance with health regimens of adolescents with epilepsy. *Seizure* 2000; 9:598-604.
17. **Gelisse P, Genton P, Thomas P, Rey M, Samuelian JC, Dravet C.** Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:240-243.
18. **Kwong KL, Wong SN, So KT.** Parental perception, worries and needs in children with epilepsy. *Acta Paediatr* 2000;89:593-596.
19. **Lewis MA.** Impact of the children's epilepsy program on parents. *Epilepsia* 1991;32: 365-374.
20. **Otero S, Hodes M.** Maternal expressed emotion and treatment compliance of children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:604-608.
21. **Einsen SA.** The effect of prescribed daily dose frequency of patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990;150:1881-1884.
22. **Batzel LW.** An Objective Method for the Assessment of Psychosocial Problems in Adolescents with Epilepsy. *Epilepsia* 1991;32:202-211.
23. **Gopinath B, Radhakrishnan K, Sarma PS, Jayachandran D, Alexauder A.** A questionnaire survey about doctor-patient communication, compliance and locus of control among south Indian people with epilepsy. *Epilepsy Res* 2000;39:73-82.
24. **Adamolekun E, Mielke JK, Bali DE.** An evaluation of the impact of health worker and patient education on the care and compliance of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:507-511.
25. **Martínez M.** Adherencia terapéutica: Aspectos observados en una institución hospitalaria. *Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría* 1991;31:53-57.