

Francesc Colom

# ESTRATEGIAS PARA EL CUMPLIMIENTO FARMACOLÓGICO

---

- Cumplimiento y adherencia
- Factores relacionados con la enfermedad
- Estrategias y recomendaciones

La conferencia estará estructurada en tres partes: evaluar el impacto del mal cumplimiento en los pacientes bipolares, identificar los factores que habitualmente se asocian a la baja adherencia terapéutica y por último, haremos algunas recomendaciones muy prácticas y clínicas, que pueden ser aplicadas por ustedes en su práctica diaria.

### Cumplimiento y adherencia

Es cierto que tenemos un problema de cumplimiento del plan terapéutico por parte de los pacientes con trastornos bipolares. Infortunadamente la mayoría de los estudios de cumplimiento se han realizado con muestras de pacientes maniacos o pacientes deprimidos, y todos sabemos que el paciente maniaco suele tener una baja conciencia de enfermedad y por lo tanto va a llevar mal su tratamiento. Para analizar este hecho, nuestro grupo de trabajo en Barcelona realizó un estudio con una muestra de 200 pacientes de tipo TAB-I y TAB-II, que estaban eutímicos, y para nuestra sorpresa y decepción nos encontramos que el 40% de ellos estaba tomando mal la prescripción, de los cuales el 13% la tomaba muy mal o no lo tomaban y el 27% la tomaba en forma desordenada con razones bastantes espúreas. Recuerdo el caso de pacientes que aceptaban tomar el litio porque era una sustancia natural y por tanto no les podía hacer daño o el caso de pacientes que aceptaban tomar solamente depresivos cuando se negaban a tomar tratamiento de mantenimiento, o casos realmente curiosos como el paciente que tomaba toda la medicación durante la semana pero los viernes dejaba de hacerlo, porque su psiquiatra le había recomendado no mezclar el medicamento con alcohol, por lo tanto, el paciente muy prudentemente dejaba de tomar la medicación el viernes y se iba de marcha o de rumba durante el fin de semana.

En un estudio clásico de JAMISON colaboradores, sobre la adherencia al litio se encontró que los pacientes tomaban, en promedio, las dosis prescritas durante 76 días. Evidentemente el tomar litio durante 76 días, no sólo no es terapéutico sino que puede llegar a ser perjudicial para el paciente; tomar litio durante un corto período de tiempo y suspenderlo en forma súbita es mucho peor para un paciente bipolar, que no haberlo tomado nunca, porque se ha descrito un fenómeno de desaceleración del ciclo al discontinuar en forma abrupta el tratamiento con sales de litio. En el estudio realizado por OJEDA en 1993 y publicado en Archives of Psychiatry se observó que los en los pacientes a quienes se les retira el litio en forma rápida presentan recaídas clínicas más precoces que la observada en los pacientes a quienes el litio les fue retirado en forma gradual. Otro riesgo, por fortuna raro, asociado a la interrupción del tratamiento con litio es la reaparición del riesgo suicida. Diferentes estudios, entre ellos los realizados por TONDO sugieren que el litio es un antisuicida.

Todos sabemos el riesgo de mortalidad alta que implica una sobredosis de litio y que es mucho más probable que un paciente se suicide con una sobredosis de litio que con una sobredosis de cualquier otro fármaco que encuentre en su botiquín, pero este riesgo está asociado a la sobredosis y no al efecto terapéutico. Los estudios realizados en Alemania, como en el grupo de TONDO muestran que el litio posee propiedades preventivas contra el suicido.

Repasemos, ahora, brevemente los factores que podrían estar asociados al mal cumplimiento en el paciente bipolar. En primer lugar, hablaremos sobre los motivos que tienen algunos de nuestros pacientes para dejar de tomar los fármacos, como por ejemplo. “sentirse mal” por encontrarse bajo tratamiento farmacológico, es decir “sentir que su estado de ánimo está anormalmente alterado por una sustancia externa a ellos”. Otros pacientes, lo que sencillamente echan de menos es la euforia, que con frecuencia es propiciada por el ambiente, especialmente en los pacientes con TAB-II, en quienes la hipomanía es “funcional” o “virtuosa”, en quienes no existe demasiada disfunción laboral, sino que por el contrario, el paciente se siente creativo y productivo. Para estos pacientes resulta difícil no sentir “ese estado de ánimo creativo”, lo que origina un rechazo al tratamiento, una pobre conciencia de enfermedad y, evidentemente, conducen al incumplimiento en el tratamiento. (Figura 1).

#### Figura 1

##### Factores implicados en el incumplimiento de los tratamientos

Los factores culturales y los factores familiares pueden afectar el cumplimiento. Con frecuencia los clínicos debemos realizar alianzas con la familia y responsabilizar a algunos de los miembros, para que nos ayude a lograr que el cumplimiento sea óptimo. Por el contrario, no sé si ocurra en Colombia pero en España es bastante común, que existan familias que se oponen con vehemencia que uno de sus miembros tome un fármaco y le torturan con frases como “te vas a volver un tonto, te vas a volver un drogadicto, qué pasa que no puedes arreglar tus problemas sin tomarte esas pastillas”. En estos casos, el trabajo de intervención de la familia es importante para mejorar el curso clínico de los pacientes bipolares.

Otro factor que hemos encontrado básico para explicar el mal cumplimiento es la comorbilidad, especialmente la comorbilidad con el eje II, Como ustedes saben, cualquier patología psiquiátrica del eje I es un factor de mal pronóstico, pero cuando hay comorbilidad con una caracteropatía o trastorno de la personalidad, el pronóstico empeora. Este individuo va a ir siempre peor, tolera menos las medicaciones, incumple las medicaciones y, en general, tiene un curso más tórpido. Si además, el paciente abusa de sustancias el cuadro se

complica mucho más. Los pacientes de tipo maniaco, cuando digo a tipo no maniaco no me refiero a pacientes en fase maniaca sino a aquéllos en quienes predominan las recaídas maniacas, cumplen menos con la pauta farmacológica, bien sea por el perfil de fármacos que tiene que tomar, generalmente antipsicóticos de mantenimiento o bien sea por propias características clínicas de este tipo de pacientes.

Los efectos secundarios, en nuestra opinión, constituyen uno de los grandes mitos en el cumplimiento de los pacientes. No resulta tan cierto que los pacientes abandonen el tratamiento por la presencia de efectos secundarios. Podríamos afirmar, que nuestros pacientes abandonan los fármacos por una sobrestimación de los efectos secundarios, sobrestimación que suele estar muy vinculada a la falta de suficiente conciencia sobre la enfermedad. Son pacientes que no toman en serio la enfermedad.

Un ejemplo nos ayudará a comprender esta afirmación. Imaginen ustedes a un paciente que padece un cáncer y debe ser tratado con quimioterapia. Como ustedes saben, la quimioterapia tiene unos efectos devastadores sobre el bienestar de la persona, sobre su autoestima: el paciente, generalmente presenta náuseas intensas, malestar somático intenso, probablemente va a perder completamente su cabello. Si bien estos efectos secundarios son intensos, son menos intensos que el miedo a la muerte; el paciente tiene que escoger entre el cáncer, que muchas veces es sinónimo de muerte, o sufrir estos efectos secundarios. Evidentemente frente a esa elección a ningún paciente se le ocurre quejarse de que se le está cayendo el cabello; el paciente únicamente valora y escoge entre los “pro” de tomarse la medicación y cuáles son los “contra” y evidentemente va a tener una buena adherencia terapéutica.

En cambio, en los pacientes con un TAB la adherencia es menor. Si no le hemos explicado cómo es su enfermedad, que se trata de una enfermedad crónica, discapacitante, que puede conducir al suicidio, o que puede romper absolutamente su vida, este paciente va a poner a su lado los temores sobre los síntomas secundarios: “si tomo este litio, puedo tener diarreas, náuseas y temblores, y por el otro lado tengo esta enfermedad que dice el psiquiatra, pero que yo no voy a creer...”. El resultado será no tomar la medicación, porque realmente “no creo que estoy enfermo”. El ejemplo, permite concluir que la valoración de los efectos secundarios está íntimamente vinculada al hecho de que el paciente crea realmente que tiene una enfermedad grave y crónica.

Otros dos aspectos estrechamente asociados a un mal cumplimiento del tratamiento farmacológico son la iniciación reciente de los episodios clínicos y la actitud negativa del psiquiatra dentro de una mala relación médico-paciente.

### Factores relacionados con la enfermedad

Entre las variables relaciones con la enfermedad encontramos la comorbilidad, de la cual hablamos anteriormente, y el menor tiempo de evolución. Es un hecho, que entre los factores relacionados con el propio paciente, es un factor de mal pronóstico para el cumplimiento, tener un paciente joven, hombre y soltero. Esta circunstancia de ser hombre y soltero, que es ideal para otros ámbitos de la vida, resulta negativa a la hora de tener que tomar una medicación.

Algunos autores consideran que la polimedicación está asociada a un menor cumplimiento del tratamiento. Yo creo que se trata de un mito. El uso de varios fármacos en forma racional no se asocia tanto al mal tratamiento como una monoterapia ineficaz. Si nosotros como clínicos decidimos correctamente qué fármaco vamos a prescribir, valorando los pro y los contra, valorando los aspectos de costos y beneficios para nuestros pacientes, probablemente aunque se trate de una polimedicación vamos a conseguir que nuestros pacientes acepten tomar mejor estos fármacos. Evidentemente, como lo había afirmado antes, la relación médico-paciente tiene un peso importante, así como una serie de factores de tipo psicológico, tales como el modelo de salud, la adaptación a la eutimia, la sensación de estar bajo control, etc.

En un estudio nuestro publicado en el Journal of Clinical Psychiatry en el año 2000, encontramos que los pacientes con morbilidad del eje II tienen mayor tendencia a presentar un mal cumplimiento terapéutico. ¿Cuáles son las consecuencias de este mal cumplimiento terapéutico? La primera consecuencia es la prolongación y cronificación de los episodios, el acortamiento de los períodos asintomáticos, el agravamiento de la sintomatología, el bajo rendimiento laboral o académico, la desadaptación psicosocial y, evidentemente, el aumento de las tasas de suicidio, que en el TAB severo, son cercanas al 15-20%.

### Estrategias y recomendaciones

A continuación hablaremos de las estrategias para afrontar el problema. Vamos a analizarlas desde cuatro puntos de vista posibles: desde el punto de vista de la industria farmacéutica, de los clínicos, de los investigadores y, por último, un breve comentario sobre cuál debe ser la actitud de los pacientes.

Al hablar de la industria farmacéutica, lo primero que haremos es agradecerle que exista y que los fármacos nos hayan ayudado a tratar en forma más amable a nuestros pacientes. El tratamiento de los pacientes bipolares en la era prefarmacológica era tremendamente duro e ineficaz. Me gustaría comentar, a modo anecdótico, que en cuanto al tratamiento de la era prefarmacológica,

nosotros en España tuvimos un rey, FERNANDO VI que reinó en nuestro país en el siglo XVIII, quien padecía un grave TAB de tipo I, preciosamente descrito por su médico de cámara que era el Dr. ANDREU PICQUÉT quien ha sido el primero en definir el TAB, en un libro precioso en el cual se explica el caso de su majestad y los tratamientos que se ensayaron en aquel momento, por ejemplo, leche de burra. Creo que en este momento, no existen estudios de fase III sobre la eficacia de leche de burra en el mantenimiento del TAB, ni sobre la eficacia del jarabe de cochelabia y cagunga o los caldos de galápago o las lavativas. Uno se puede plantear hasta qué punto una lavativa puede ser útil en el mantenimiento de una manía o cómo lograr que un maniaco permita que se le practique una lavativa. O cómo administrarle al maniaco otras posibles medicaciones, como el agua de tila, los polvos de madreperla, fumaría, baños de cabeza, gelatina, flor de violeta, dieta, jarabe de borraja, pimpinela y agrimonia. Estos tratamientos, vistos actualmente, son sin lugar a dudas, un motivo de risa.

La industria farmacéutica debe diseñar fármacos eficaces con menos efectos secundarios y tender a la monodosis, siempre que sea posible. Los cambios en la presentación también pueden ser de gran importancia y acercarse hacia los fármacos de depósito, que serían muy útiles en los pacientes maníacos. En España disponemos en el momento, de pocos fármacos de depósito, todos ellos antipsicóticos clásicos que no resultan muy prácticos en el manejo de los trastornos bipolares.

La industria ha hecho un gran aporte que ha facilitado el cumplimiento. Ha pasado del haloperidol, evidentemente el antimaníaco más eficaz, el más rápido y el más incisivo, pero también un fármaco desagradable de tomar para nuestros pacientes, a diseñar el grupo de los antipsicóticos atípicos que tienen rápida acción, eficacia similar y en algunos casos superior al haloperidol, y un perfil menor de efectos secundarios indeseables. Además, nos ha permitido contar con fármacos que tienen presentación tipo flash, que se disuelven en la lengua lo cual impide que nuestro paciente escupa la medicación, que tienen gran rapidez de acción y resultan útiles en el manejo de la crisis aguda de manía, pero debemos tender a fármacos de liberación lenta.

Los investigadores deben, en primer lugar, diseñar y gestar programas educacionales bien estructurados, seguir investigando sobre cuáles son las causas y las consecuencias de este mal cumplimiento e investigar sobre cuál sería el rol de los síntomas subsindrómicos, o cuál sería el rol del deterioro cognoscitivo. A menudo los clínicos sólo valoramos los grandes síntomas y se nos pasa de largo los síntomas subclínicos, síntomas que pueden explicar en parte el malestar de nuestros pacientes y el incumplimiento del esquema terapéutico.

Como clínicos, ¿qué debemos hacer? Es básico o fundamental identificar al paciente mal cumplidor y preguntar siempre acerca del cumplimiento porque con frecuencia los pacientes están tomando mal la medicación y ustedes no lo saben. Este es un mensaje que quiero que se lleven a casa: cerca del 90% de los pacientes bipolares, se plantean a lo largo de su vida dejar de tomar los fármacos y entre un 60-70% están dispuestos a cambiar la prescripción siempre que sea necesario.

Lo primero que debemos hacer con nuestros pacientes para evitar que dejen de tomarse el fármaco deliberadamente es no despertar falsas expectativas: Si nosotros prometemos a nuestros pacientes que la medicación los va a curar en forma absoluta, que les va a cambiar su vida o a hacerlos felices o van a ser alguien que no era antes, nuestro paciente al cabo de medio año se dará cuenta que la medicación evidentemente lo está haciendo sentir mejor pero no lo ha convertido en Superman, y tomará la decisión de dejar la medicación. Por lo tanto, el primer punto es no crear falsas expectativas a nuestros pacientes respecto a los tratamientos farmacológicos. Otro punto muy importante es estar abiertos y dispuestos a escuchar al paciente. No nos podemos limitar a lo que se dice en los insertos de los fármacos sobre los efectos secundarios o las interacciones. Es necesario preguntar por los efectos secundarios, pero también se debe indagar sobre las relaciones afectivas, el rendimiento laboral y las expectativas frente a la vida. Vamos a intentar escuchar al paciente de una forma abierta y activa, y a estar dispuestos a cambiar esa prescripción en el punto que sea realmente molesta para él. Es necesario hacer un uso racional de la farmacoterapia y buscar el momento adecuado para añadir o quitar un fármaco. Vamos a valorar también aspectos de costo y eficacia para nuestros pacientes, tanto en lo que se refiere al precio de la medicación como los costos de no tratar a tiempo las crisis de depresión o manía y permitir que los síntomas se cronifiquen o se tornen subclínicos o tratar inadecuadamente los síntomas, como sería el caso de tratar los rasgos de temperamento con antidepresivos y correr el riesgo de presentar un viraje a la manía.

Es necesario valorar el peso que cada efecto secundario pueda tener sobre un paciente determinado, por ejemplo, temblor de manos inducido por el litio, temblor que será más grave para un fotógrafo que para un psiquiatra, más grave para un pintor o para un cirujano que para una persona que no trabaje con sus manos. El tema de la disfunción eréctil será mucho más grave para una persona que tenga una vida sexual activa que otra cuya vida sexual sea menor, aunque esté casada.

Con frecuencia los psiquiatras pasan por alto o hacen caso omiso de los efectos secundarios de tipo cognoscitivo y psicológico porque hacen énfasis en los efectos secundarios clásicos de tipo somático y no escuchan al paciente, que se

queja de molestias cognoscitivas, que deben ser detectadas para evitar el deterioro de los pacientes bipolares.

Con los psicofármacos no podemos intentar prescripciones estéticas. Empleo el término por similitud con la cirugía estética, donde uno busca ponerse más de aquí o menos de allá, sacarse o quitarse o alargarse o estirarse para intentar estar más presentable o más guapo. Con los psicofármacos no podemos hacer esto, con psicofármacos no podemos vender felicidad, no podemos vender ilusión, no podemos vender éxito en la vida. Sólo podemos vender salud, es lo único que debemos intentar vender. Debemos aprender de la experiencia y del esfuerzo de mercadeo de la fruoxetina en su introducción en los Estados Unidos, que hizo parecer a los psiquiatras como los grandes alquimistas de la felicidad. No podemos ir por ese camino, sólo debemos transitar por el camino de curar las enfermedades o de tratar las enfermedades.

Debemos permanecer abiertos a la posibilidad de añadir otros fármacos, incluso a veces no psicofármacos, para mejorar los perfiles de efectos secundarios. Nosotros en nuestra clínica de Barcelona, utilizamos betabloqueadores para reducir el temblor que origina el litio en algunos pacientes o prescribimos antiparkinsonianos para combatir los síntomas extrapiramidales. El topiramato de escasa eficacia antimaniaca per se, como se ha visto en cinco estudios clínicos, parece tener evidentemente un efecto de pérdida de peso, que ha resultado útil en los pacientes expuestos a otras medicaciones que obviamente les hace ganar peso.

Han resultado interesantes los resultados de los estudios pioneros con Leviracetán uno de los nuevos anticonvulsinantes que parece mejorar la función cognoscitiva de nuestros pacientes.

Aunque anteriormente propuse la necesidad de monodosis, en el caso del carbonato de litio es necesario dividir las dosis. Ustedes tienen presentaciones de 300 mg que me parece una presentación muy tolerable. En España lo manejamos con presentaciones de 400 mg e incluso en otros países existen presentaciones de mayor concentración. En los pacientes que reciben litio, las concentraciones elevadas pueden inducir efectos secundarios en una determinada hora del día, razón por la cual algunos psiquiatras recomiendan dividir la dosis las veces que sean necesarias durante el día, para evitar la aparición de estos síntomas. Claro está, que el problema de dividir la dosis al máximo radica en que el paciente debe acordarse seis veces al día que tiene que tomarse su medicación y esto no siempre va a asegurar el cumplimiento.

En nuestro programa de Barcelona hemos diseñado algunas intervenciones para mejorar este cumplimiento, como los grupos facilitadores del litio. Hemos

podido observar que los pacientes que habían participado en estos grupos tendían a mantener sus concentraciones de litio, al cabo de los seis meses, entre 0.6 y 0.9 nEq/l, comparados con los pacientes que no participaron en los grupos.

En otro trabajo nuestro que será publicado en Archives el próximo año, hemos encontrado que la litemia de los pacientes enrolados en los grupos psicoeducativos permanece más estable a lo largo del tiempo que la litemia de los pacientes del grupo control. Este hecho es significativo, porque últimamente en varios estudios publicados en el American Journal of Psychiatry se sugiere que en el tratamiento con litio, lo importante no es alcanzar litemias entre 0.8-0.9, como siempre se ha dicho, sino que es importante la estabilidad de las cifras de litemia a lo largo del tiempo. En esto parece que radica la clave del efecto eutimizante del litio, incluso niveles algo menores del tipo 0,6 por ejemplo, podrían ser más terapéuticos si se sostienen a lo largo del tiempo, es un estudio interesante que apareció en American Journal hace medio año.

También hemos publicado un libro que se entrega gratuitamente a nuestros pacientes para facilitarles la información y la autoayuda. La asociaciones de pacientes juegan un papel importante en lo que se refiere a la información y apoyo al paciente, al no permitir que se sienta solo, y lo motive a confiar en el médico.

Con estas estrategias vamos a conseguir, como lo decía WALT DISNEY en su mítica película "Mary Popins", que con un poco de azúcar, en vez de azúcar ustedes pueden decir psicoterapia, terapia farmacoterapia racional etc. etc., con un poco de azúcar nuestros pacientes tomaran mejor nuestra medicación.

## LECTURAS RELACIONADAS

COLOM F., ARGYROPOULOS S., VIETA E.

Incumplimiento terapéutico en los trastornos bipolares: más que una decisión errónea. En: Trastornos bipolares. Avances clínicos y terapéuticos, Vieta E. (ed.) Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2001.

COLOM F., VIETA E., MARTÍNEZ-ARAN A., REINARES M., et al.

Clinical factors associated to treatment non-compliance in euthymic bipolar patients. J Clin Psychiatry 2000; 61: 549-554.

COLOM F., VIETA E., REINARES M., MARTÍNEZ-ARAN A., GOIKOLEA J.M., et al.

Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: beyond compliance enhancement. J Clin Psychiatry 2003; 64(9): 1101-5.

JAMISON K.R., AKISKAL H.S.

Medication compliance in patients with bipolar disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1983; 6: 175-192.

TONDO I., BALDESSARINI R.J., FLORIS G., et al.

Effectiveness of restarting lithium treatment after its discontinuation in bipolar I and II disorders. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 548-550.