

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA**



TESIS DOCTORAL

**Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con
fármacos modificadores del curso de la enfermedad en
pacientes con esclerosis múltiple**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Marta Achaques Rodríguez

Directores

Javier Sánchez-Rubio Ferrández

Irene Iglesias Peinado

Madrid

© Marta Achaques Rodríguez, 2020



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

**ESTUDIO DE PERSISTENCIA Y ADHERENCIA AL
TRATAMIENTO CON FÁRMACOS MODIFICADORES DEL
CURSO DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS MULTIPLE.**

TESIS DOCTORAL

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

MARTA ACHAQUES RODRIGUEZ

Directores:

Javier Sánchez-Rubio Ferrández

Irene Iglesias Peinado

Madrid, 2020

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

AGRADECIMIENTOS

Después de todo este tiempo, quiero agradecer a todos los que, de una u otra forma, me han acompañado en este gran proyecto personal y profesional.

En primer lugar, al Dr. Javier Sánchez-Rubio Ferrández sin quien esto no habría sido en absoluto posible. Por su apoyo, generosidad, su dedicación y su paciencia ilimitadas. Por ser un referente todos estos años. Y por saber sacar la mejor versión de mí. Gracias de todo corazón.

A la Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado, por acceder a la dirección de esta tesis, por su disponibilidad y su colaboración en la culminación de este proyecto.

A la Dra. Teresa Molina García, jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Getafe, por facilitarme la realización de este trabajo. Por haber creído siempre en mí y por ser ese ejemplo, personal y profesional.

A todos mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Getafe, por tener siempre una palabra de ánimo, por enseñarme lo que es ser farmacéutico hospitalario y por acompañarme siempre.

A Rodrigo, mi compañero de aventuras. Por todos estos años. Por animarme en la flaqueza, por compartir conmigo las alegrías y por darme el mayor regalo que alguien pudiera desear.

A mis queridos padres y hermano por su amor y apoyo incondicional. Gracias por ser siempre mí mejor ejemplo a seguir.

A Jimena, porque aunque no estás, has sido parte de la fuerza que me ha animado a culminar este trabajo.

A todos, muchas gracias

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	5
INDICE	7
FIGURAS	10
TABLAS	11
ABREVIATURAS	12
INTRODUCCIÓN.....	23
EPIDEMIOLOGÍA.....	23
FACTORES DE RIESGO.....	24
FISIOPATOLOGÍA	29
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	31
MANIFESTACIONES FISICAS.....	31
ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS.....	32
DIAGNÓSTICO	36
CURSO CLINICO	38
TRATAMIENTO	43
INTERFERONES.....	46
ACETATO DE GLATIRÁMERO	47
NATALIZUMAB	47
FINGOLIMOD.....	49
ALEMTUZUMAB	49
TERIFLUNOMIDA	50
DIMETILFUMARATO	50
CLADRIBINA.....	51
OCRELIZUMAB.....	52
MITOXANTRONA.....	52
CARGA DE LA ENFERMEDAD	56
COSTES DE LA EM.....	58
ADHERENCIA	63
DEFINICIÓN Y TERMINOLOGÍA	63
MEDIDA DE LA ADHERENCIA.....	63
ADHERENCIA EN LA EM.....	70
PERSISTENCIA.....	71
DEFINICIÓN	71
PERSISTENCIA EN LA EM	71
CONDICIONANTES DE LA ADHERENCIA Y LA PERSISTENCIA EN LA EM	73
Clasificación de la falta de adherencia	73
Factores influyentes.....	74
Factores condicionantes en la EM.....	79

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

INTERVENCIONES PARA LA MEJORA DE LA ADHERENCIA	81
INTERVENCIONES BASADAS EN LA INFORMACIÓN/EDUCACIÓN AL PACIENTE.....	83
INTERVENCIONES COMPORTAMENTALES.....	83
INTERVENCIONES BASADAS EN LA SIMPLIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO	88
INTERVENCIONES SOCIOPSICOAFECTIVAS	88
RESULTADOS COMUNICADOS POR EL PACIENTE EN LA ESCLEROSIS MULTIPLE	90
MEDIDAS DE UTILIDAD.....	92
LOS PROs EN LA INVESTIGACION SOBRE LA EM.....	92
OBJETIVOS.....	95
OBJETIVO PRINCIPAL.....	95
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	95
MATERIAL Y METODOS	97
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	97
TIPO DE ESTUDIO	97
ÁMBITO ESPACIAL	97
ÁMBITO TEMPORAL:.....	98
POBLACIÓN DE ESTUDIO	99
POBLACIÓN DIANA	99
VARIABLES DEL ESTUDIO:.....	100
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	101
ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	107
RESULTADOS.....	109
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	110
Variables sociodemográficas.....	110
Variables epidemiológicas.....	110
Variables clínicas	110
Variables farmacológicas:.....	127
EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LOS PATRONES DE PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS PARA LA EM.	131
EVALUACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA ADHERENCIA CON EL TIEMPO EN TRATAMIENTO.	134
EVOLUCION TEMPORAL DE LA ADHERENCIA EN 1º LINEA	134
EVOLUCION TEMPORAL DE LA ADHERENCIA EN 2º LINEA	137
EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA Y PERSISTENCIA AL TRATAMIENTO SEGÚN LÍNEA DE TRATAMIENTO, FÁRMACO, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, FRECUENCIA DE DISPENSACION, FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN, EDAD AL DIAGNÓSTICO, EDAD AL INICIO DE LA LÍNEA Y GRADO DE DISCAPACIDAD.	139
PERSISTENCIA.....	139
ADHERENCIA	164
ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD SEGÚN EL GAP CONSIDERADO PARA LA DEFINICIÓN DE PERSISTENCIA Y LA IDONEIDAD DEL GAP SELECCIONADO.....	169
INFLUENCIA DE LOS FACTORES NEUROPSICOLÓGICOS, LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN Y LA CALIDAD DE VIDA EN LA ADHERENCIA Y LA PERSISTENCIA.	172
DISCUSIÓN	176
EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LOS PATRONES DE PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS PARA LA EM.	179
EVALUACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA ADHERENCIA CON EL TIEMPO EN TRATAMIENTO.	181

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA Y PERSISTENCIA AL TRATAMIENTO SEGÚN LÍNEA DE TRATAMIENTO, FÁRMACO, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, FRECUENCIA DE DISPENSACION, FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN, EDAD AL DIAGNÓSTICO, EDAD AL INICIO DE LA LÍNEA Y GRADO DE DISCAPACIDAD.	183
PERSISTENCIA	183
ADHERENCIA	187
ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD SEGÚN EL GAP CONSIDERADO PARA LA DEFINICIÓN DE PERSISTENCIA Y LA IDONEIDAD DEL GAP SELECCIONADO.....	190
DETERMINAR LA INFLUENCIA DE LOS FACTORES NEUROPSICOLÓGICOS, LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN Y LA CALIDAD DE VIDA EN LA ADHERENCIA Y LA PERSISTENCIA.....	192
CONCLUSIONES	195
BIBLIOGRAFIA.....	198
ANEXOS.....	¡Error! Marcador no definido.
Anexo I Documento de clasificación de estudio clínico de la AEMPS.....	217
Anexo II Documento de aprobación del estudio por el CEIC del Hospital Universitario de Getafe.....	220

FIGURAS

Figura 1 Mapa de prevalencia en el año 2013 de EM en Europa. Tomado de Atlas of MS	24
Figura 2 Principales manifestaciones de la EM por sistemas	32
Figura 3 BoC en LCR..	37
Figura 4 Esquema sobre los distintos cursos de la enfermedad.....	39
Figura 5 Lesión captante de gadolinio en RMN.....	40
Figura 6 Representación gráfica del grado de discapacidad medido según la escala EDSS.....	42
Figura 7 Fármacos aprobados en España hasta el año 2019 para el tratamiento de la EM.	44
Figura 8 Escala Rio y escala RIO modificada.....	45
Figura 9 Tabla para la estimación del riesgo de LMP en pacientes tratados con NTZ	48
Figura 10 Fórmula química de la cladribina	51
Figura 11 Lugar de acción de los diferentes FAMES utilizados en el tratamiento de la EM.....	53
Figura 12 Dispositivo electrónico para monitorización de la adherencia (MEMS)	68
Figura 13 Etapas del proceso de cambio.....	84
Figura 14 Definición gráfica de gap.....	102
Figura 15 Distribución de la forma de presentación inicial de la EM.....	111
Figura 16 Motivos del cambio de tratamiento	113
Figura 17 Representación del porcentaje de pacientes de cada una de las vías de administración por línea de tratamiento.....	128
Figura 18 Representación del porcentaje de pacientes por frecuencia de administración en primera línea de tratamiento.....	129
Figura 19 Representación del porcentaje de pacientes por frecuencia de administración en segunda línea de tratamiento.....	129
Figura 20 Representación del porcentaje de pacientes por frecuencia de administración en tercera línea de tratamiento y siguientes.....	129
Figura 21 Representación del porcentaje de pacientes por frecuencia de dispensación por línea de tratamiento.....	130
Figura 22 Patrón temporal de prescripción de FAMES a nivel global	131
Figura 23 Patrón temporal de utilización de FAMES en primera línea de tratamiento.....	132
Figura 24 Patrón temporal de utilización de FAMES en segunda línea de tratamiento.....	132
Figura 25 Patrón temporal de utilización de FAMES en tercera línea de tratamiento.....	133
Figura 26 Evolución de la TPM en la primera línea según tiempo en tratamiento.....	135
Figura 27 Porcentaje de pacientes adherentes según tiempo en tratamiento	136
Figura 28 Evolución de la TPM en segunda línea según tiempo en tratamiento.....	137
Figura 29 Evolución del porcentaje de pacientes adherentes en segunda línea según el tiempo en tratamiento.....	138
Figura 30 Curvas de persistencia según línea de tratamiento.....	140
Figura 31 Curvas de persistencia según vía de administración	141
Figura 32 Curvas de persistencia según frecuencia de administración	141
Figura 33 Curvas de persistencia según FAME	142
Figura 34 Curvas de persistencia según frecuencia de dispensación	142
Figura 35 Curvas de persistencia según frecuencia de dispensación eliminando frecuencia de 15 y 90 días	143
Figura 36 Curvas de persistencia según FAME	147
Figura 37 Curvas de persistencia según vía de administración	147
Figura 38 Curvas de persistencia según frecuencia de administración	148
Figura 39 Curvas de persistencia según intervalo de dispensación.....	148
Figura 40 Curvas de persistencia según frecuencia de dispensación, omitiendo frecuencias de 15 y 90 días	149
Figura 41 Curvas de persistencia en segunda línea según medicamento.....	154
Figura 42 Curvas de persistencia en segunda línea según vía de administración.....	154
Figura 43 Curvas de persistencia en segunda línea según frecuencia de dispensación.....	155
Figura 44 Curvas de persistencia en segunda línea según frecuencia de administración	155
Figura 45 Curvas de persistencia en segunda línea según frecuencia de dispensación, omitiendo las frecuencias de 15 y 90 días	156
Figura 46 Curvas de persistencia en tercera línea según FAME	160
Figura 47 Curvas de persistencia en tercera línea según vía de administración.....	160
Figura 49 Curvas de persistencia en tercera línea según frecuencia de dispensación	161
Figura 48 Curvas de persistencia en tercera línea según frecuencia de administración	161
Figura 50 Curvas de Kaplan-Meier para cada uno de los gap considerados.....	169
Figura 51 Evolución de la persistencia al primer y segundo año en función del gap considerado.....	171

TABLAS

Tabla 1 Criterios de Mcdonald de 2017 para el diagnóstico de la EM.....	36
Tabla 2. Desglose de la EDSS y su relación con la capacidad de deambulación.....	42
Tabla 3. Resumen de los principales resultados en eficacia y seguridad de los fármacos utilizados en la actualidad para el tratamiento de la EM.....	55
Tabla 4 Ejemplos de cuestionarios utilizados para la medida de la adherencia.....	66
Tabla 5 Clasificación de los métodos de medida de la adherencia.....	69
Tabla 6 Factores relacionados con la falta de adherencia.....	78
Tabla 7 Etapas del cambio y conductas en cada etapa.....	85
Tabla 8 Medidas específicas para la evaluación de la calidad de vida en pacientes con EM.....	91
Tabla 9 Ecuaciones para el cálculo de la adherencia.....	102
Tabla 10 Puntuaciones asignadas por comorbilidad para el cálculo del índice de comorbilidad de Charlson.....	104
Tabla 11 Número de pacientes excluidos del estudio y descripción de los motivos de exclusión.....	109
Tabla 12 Descripción de los fenotipos de EM encontrados en la población de estudio.....	110
Tabla 13 Media de EDSS global y al inicio de cada una de las líneas de tratamiento.....	111
Tabla 14 Media (\pm SD) de brotes al inicio de cada una de las líneas.....	112
Tabla 15 Numero de recaídas, medidas 2 años después del inicio de tratamiento, para cada una de las líneas.....	112
Tabla 16 Resultados de los test de cubos, textos, escenas y CTMT.....	117
Tabla 17 Resultados encontrados para los test PASAT, FDT y SMDT.....	121
Tabla 18 Resultados encontrados para los cuestionarios BDI, STAI y EQ-5D.....	126
Tabla 19 Número de pacientes por FAME en cada una de las líneas de tratamiento.....	127
Tabla 20 Número de pacientes por vía de administración en cada línea de tratamiento.....	128
Tabla 21 Número de pacientes por frecuencia de administración en cada una de las líneas de tratamiento.....	129
Tabla 22 Número de pacientes por frecuencia de dispensación en cada una de las líneas de tratamiento.....	130
Tabla 23 Media de TPM según tiempo en tratamiento para la primera línea.....	134
Tabla 24 Evolución del número de pacientes adherentes en primera línea.....	136
Tabla 25 Media de TPM según tiempo en tratamiento para la segunda línea.....	137
Tabla 26 Evolución del número de pacientes adherentes en segunda línea.....	138
Tabla 27 Resultados de las estimaciones de Kaplan-Meier para persistencia en global.....	139
Tabla 28 Resultados de la regresión de Cox para la persistencia global.....	144
Tabla 29 Resultados del análisis por regresión logística para la persistencia global al primer año.....	145
Tabla 30 Resultados del análisis por regresión logística para la persistencia global al segundo año.....	145
Tabla 31 Resultados de las estimaciones de Kaplan-Meier para persistencia en primera línea.....	146
Tabla 32 Resultados de la regresión de Cox para la persistencia en primera línea de tratamiento.....	150
Tabla 33 Resultados del análisis por regresión logística para la persistencia en primera línea al primer año.....	151
Tabla 34 Resultados del análisis por regresión logística para la persistencia en primera línea al segundo año.....	152
Tabla 35 Resultados de las estimaciones de Kaplan-Meier para persistencia en segunda línea.....	153
Tabla 36 Resultados de la regresión de Cox para la persistencia en segunda línea de tratamiento.....	156
Tabla 37 Resultados del análisis por regresión logística para la persistencia en segunda línea al primer año.....	158
Tabla 38 Resultados del análisis por regresión logística para la persistencia en segunda línea al segundo año.....	158
Tabla 39 Resultados de las estimaciones de Kaplan-Meier para persistencia en tercera línea y siguientes.....	159
Tabla 40 Resultados de la regresión de Cox para la persistencia en tercera y siguientes líneas de tratamiento.....	162
Tabla 41 Resultados del análisis por regresión logística para la persistencia en tercera línea al primer año.....	163
Tabla 42 Resultados del análisis por regresión logística para la persistencia en tercera línea al segundo año.....	163
Tabla 43 Resultados del análisis por regresión logística para la adherencia en primera línea al primer año.....	164
Tabla 44 Resultados del análisis por regresión logística para la adherencia en primera línea al segundo año.....	165
Tabla 45 Resultados del análisis por regresión logística para la adherencia en primera línea al tercer año.....	166
Tabla 46 Resultados del análisis por regresión logística para la adherencia en primera línea al cuarto año.....	166
Tabla 47 Resultados del test Log-rank para cada pareja de gap. χ^2 representa los valores del test de Chi-cuadrado.....	170
Tabla 48 Resultados del análisis por regresión de log y su relación con los resultados de los test neuropsicológicos y de calidad de vida.....	173
Tabla 49 Resultados del análisis de Cox sobre los factores influyentes en la persistencia.....	174

ABREVIATURAS

A	EM: Esclerosis múltiple
AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	EMPP: Esclerosis múltiple primaria progresiva
AG: Acetato de glatirámero	EMPR: Esclerosis múltiple progresiva recurrente
ATC: Alteración del tronco cerebral	EMRR: Esclerosis múltiple remitente recurrente
AC: Alteración cerebelosa	EMSP: Esclerosis múltiple secundaria progresiva
AM: Alteración motora	F
AS: Alteración sensitiva	FAME: Fármaco modificador de la enfermedad
ARMS: Adherence to Refills and Medication Scale.	FAMS: Functional Assessment of Multiple Sclerosis
B	FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
BHE: Barrera hematoencefálica	G
BoC: Bandas oligoclonales	Gd+: Lesiones captantes de gadolinio
BRB-N: Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test	H
BMQ: Brief Medication Questionnaire	HAQUAMS: Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis
BARS: Brief Adherence Rating Scale	HbA1c: Hemoglobina glicosilada
C	HLA: Antígeno linfocitario humano
CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud	HUI: Health Utility Index
D	I
DMF: Dimetilfumarato	IgG: Inmunoglobulina G
E	IM: intramuscular
EA: Efectos adversos	IFN: Interferón
EAE: Encefalomiелitis autoinmune experimental	ITAS: Immunosuppressant Therapy Adherence Scale
EDSS: Expanded disability status scale o escala expandida de discapacidad	

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

L

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

LMSQoL: Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life

LSQ: Life Satisfaction Questionnaire

M

MCS: Mental Component Summary

MEMS: medication event monitoring system

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad

MI: Mononucleosis infecciosa

MMG: Medida múltiple del gap

MMSE: Mini Mental Status Examination

MUSIC: Multiple Sclerosis Inventory Cognition

MACFIMS: Minimal Assessment of Cognitive Functions in Multiple Sclerosis

MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54

MS-TAQ: Multiple Sclerosis Treatment Adherence Questionnaire

MSQLI: Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory

MuSIQoL: Multiple Sclerosis International Quality of Life Questionnaire

MSIS-29: Multiple Sclerosis Impact Scale

N

NEDA: No evidence of disease activity

NFκB: Factor nuclear κB

NO: Neuritis óptica

Nrf2: Factor nuclear 2

NSBMS: Neuropsychological Screening Battery for Multiple Sclerosis

NTZ: Natalizumab

P

PCS: Physical Component Score

PDC: Proporción de días cubiertos

PDI: Velocidad de procesamiento

pegIFNβ-1a: Interferón β 1a pegilado

PROs: Patient-Reported Outcomes

Q

QWBS: Quality of Well-Being Scale

R

RMN: Resonancia magnética nuclear

S

SC: subcutáneo

SCA: Síndrome clínico aislado

SDMT: Symbol Digits Modality Test

SEFCI: Screening Examination for Cognitive Impairment

SMAQ: Simplified Medication Adherence Questionnaire

SF-36: Medical Outcomes Study Short Form-36.

SIP: Sickness Impact Profile

SNC: Sistema nervioso central

SRA: Síndrome radiológicamente aislado

S1P: Esfingosina 1 fosfato

T

Th: T helper

TPM: Tasa de posesión de medicación

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

V

VEB: Virus de Epstein Barr

VCAM-1: Molécula de adhesión vascular
celular 1

RESUMEN

La esclerosis múltiple es una enfermedad degenerativa crónica que afecta sobre todo a población adulta joven y que supone la primera causa de discapacidad dentro de este grupo tras los accidentes de tráfico.

Los tratamientos disponibles en la actualidad para esta enfermedad no son curativos, sino que se centran en la prevención, y el tratamiento de los brotes, el manejo sintomático y el enlentecimiento en la progresión de la enfermedad. Los fármacos modificadores de la enfermedad han demostrado prevenir recaídas y reducir las lesiones medidas por resonancia magnética en la forma remitente recurrente.

La naturaleza crónica de esta enfermedad, unido a que los tratamientos disponibles hasta la fecha no sean curativos hace que la adherencia y la persistencia al tratamiento jueguen un papel esencial para la consecución de los objetivos terapéuticos. Una adherencia subóptima y la falta de persistencia al tratamiento se han asociado a un aumento de morbilidad, peores resultados clínicos y un incremento en los costes sanitarios asociados.

Las actuales guías de uso de los tratamientos no hacen recomendaciones o comparaciones específicas entre las terapias disponibles que indiquen el uso de una sobre otras, por lo que los datos de utilización en vida real son de especial importancia para optimizar los recursos.

El objetivo principal de esta tesis es el de analizar la adherencia y persistencia al tratamiento modificador de la enfermedad en los pacientes con esclerosis múltiple y determinar la influencia de diversos factores sociodemográficos y clínicos sobre éstas. De igual modo, los objetivos secundarios planteados son describir la evolución del patrón de prescripción de fármacos moduladores de la enfermedad en nuestro centro, evaluar la adherencia y la persistencia al tratamiento según la línea de tratamiento, fármaco, vía de administración, edad al diagnóstico, edad al inicio de la línea y grado de discapacidad, frecuencia de dispensación y frecuencia de administración; evaluar la

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

evolución de la adherencia con el tiempo en tratamiento, analizar la persistencia al tratamiento en primera línea en función del tiempo al diagnóstico, realizar un análisis de sensibilidad según el gap considerado para la definición de persistencia y la idoneidad del gap seleccionado, determinar la influencia de los factores neuropsicológicos, la ansiedad y la depresión en la adherencia y la persistencia y evaluar el impacto de la calidad de vida en la adherencia y persistencia al tratamiento.

Para ello se diseñó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que incluyó pacientes mayores de 18 años en el momento del inicio del tratamiento, con diagnóstico de esclerosis múltiple o síndrome clínicamente aislado, que hubieran iniciado su tratamiento en el Hospital Universitario de Getafe entre enero de 2001 y diciembre de 2014 y que tuvieran la historia clínica disponible y con la información necesaria para cuantificar las variables a estudio.

Se identificaron un total de 210 pacientes que cumplían los criterios de inclusión en el estudio obteniéndose una muestra representativa de la población española con esclerosis múltiple. La adherencia se calculó como tasa de posesión de medicación, a través de los registros de dispensación disponibles del módulo de pacientes externos de la aplicación Farmatools®. También se calculó como variable dicotómica considerándose como pacientes adherentes aquellos con una tasa de posesión de medicación mayor o igual al 90%. La persistencia se calculó como días hasta la discontinuación y también como variable dicotómica al primer y segundo año tras el inicio de la línea de tratamiento. Para la definición de discontinuación se escogió un gap de 90 días o más sin exposición al fármaco.

Asimismo, el estudio fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como estudio post-autorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Getafe.

Se obtuvieron unos datos de persistencia global al tratamiento de 3.028 días (95%IC: 2,281-3,774), el porcentaje de pacientes considerados como persistentes al primer y segundo año de tratamiento fue de un 79,6% y un 70,9% respectivamente. Por líneas

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

de tratamiento se encontraron tasas de persistencia de 2.937 días (95%IC 2.550 – 3.323), 2.945 días (95%CI: 2.199 – 3.691) y 2.703 días (95%CI: 2.138 – 3.268) para la primera, segunda y tercera y sucesivas líneas respectivamente; el porcentaje de pacientes considerados como persistentes al primer y segundo año de tratamiento fue de 82% y 71,8% en primera línea, 71,8% y 65,9% en segunda línea y 72,8% y 69% en tercera línea y siguientes. Una edad más joven y los periodos de dispensación cortos podrían favorecer la discontinuación del tratamiento en estos pacientes.

La adherencia encontrada para la primera y segunda línea de tratamiento fue de 96,4% y del 95,6% para la segunda línea, obteniéndose un porcentaje de pacientes adherentes del 88,5% para la primera línea y un 86,6% en segunda línea de tratamiento. Se encontró que un mayor tiempo entre dispensaciones podría favorecer la adherencia al tratamiento en este tipo de pacientes. Estas elevadas tasas de adherencia se han mantenido estables durante todo el periodo de seguimiento tanto en primera como en segunda línea.

En cuanto a la influencia del tiempo al diagnóstico con la persistencia del tratamiento en primera línea, no se encontró ninguna correlación entre ambas variables.

Los patrones de prescripción encontrados reproducen la línea temporal de aprobación de fármacos modificadores de la enfermedad en nuestro país mostrando que los protocolos locales de utilización de fármacos se han ido adaptando a los avances en el tratamiento de la enfermedad.

La definición de un gap para todos los estudios de persistencia en esclerosis múltiple es de vital importancia para que los resultados publicados puedan ser comparables. Según los resultados de nuestro análisis se propone como gap óptimo el de 90 días.

Por último, no se encontró relación entre los resultados de los test neuropsicológicos y la persistencia y la adherencia al tratamiento. Sí que se observó una correlación entre los resultados obtenidos en los dominios sobre autocuidado y percepción de la salud hoy y la persistencia al tratamiento, lo que podría indicar que aquellos pacientes con

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

una mayor capacidad de autocuidado y una mejor percepción de su estado de salud podrían ser más persistentes.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is a disabling disease of the central nervous system, characterised by a chronic, progressive inflammatory course. It is considered as the primary cause of disability among young adults

Treatment of multiple sclerosis focuses on preventing and treating relapses, managing symptoms, and slowing the progression of the disease. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis has been shown to prevent relapses and reduce the magnetic resonance imaging-apparent lesions that are indicative of multiple sclerosis activity.

Adherence and persistence to these therapies, as in other chronic conditions, play a central role in achieving optimal therapeutic results in multiple sclerosis. Inadequate adherence to the therapy and non-persistence with the prescribed medication regimens lead to increased morbidity, worse outcomes and substantial health-care costs.

Current guidelines on the use of disease modifying therapies in multiple sclerosis do not make specific comparisons or recommendations on which disease modifying therapies should be used. Given the availability of multiple disease modifying therapies, information regarding real-world results is important in order to optimize prescribing of these agents.

The aim of this study is to analyze adherence to and persistence on treatment in multiple sclerosis patients and to determine the influence of clinical and sociodemographic factors on them. Also, secondary objectives are: to describe prescription pattern of disease modifying therapies in our center, to evaluate adherence and persistence to treatment according to the treatment line, drug, route of administration, age at diagnosis, age at the beginning of the line and degree of disability, frequency of dispensing and frequency of administration; to assess the evolution of adherence over time in treatment, to analyze the persistence of first-line treatment as a function of time at diagnosis, to perform a sensitivity analysis according

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

to the gap considered for the definition of persistence and the suitability of the selected gap, to determine the influence of neuropsychological factors, anxiety and depression on adherence and persistence and to evaluate the impact of quality of life on adherence and persistence to treatment.

For this purpose an observational, descriptive and retrospective study was designed including patients older than 18 years at the time of treatment of initiation, with multiple sclerosis or clinically isolated syndrome diagnosis, who had started their treatment at the Hospital Universitario de Getafe between January 2001 and December 2014 and who had their medical records and with the necessary information to quantify the variables under study.

A total of 210 patients were identified who met the inclusion criteria, obtaining a representative sample of the Spanish population with multiple sclerosis. Adherence was calculated as the medication possession rate, through the dispensing records available from the outpatient module of the Farmatools® application. It was also calculated as a dichotomous variable, considering as adherent patients those with a medication possession rate equal or greater than 90%. Persistence was calculated as days until discontinuation and also as a dichotomous variable at the first and second year after starting the treatment line. For the definition of discontinuation, a gap of 90 days or more without drug exposure was chosen.

The study was classified by the Spanish Agency for Medicines and Health Products as a post-authorization study with designs other than the prospective follow-up and approved by the Clinical Research Ethics Committee of Hospital Universitario de Getafe.

Mean time to discontinuation for all treatment lines was 3,028 days (95% CI: 2,281-3,774), the percentage of patients considered persistent at the first and second year of treatment was 79.6% and 70.9% respectively. By treatment lines, persistence rates of 2,937 days (95% CI 2,550 - 3,323), 2,945 days (95% CI: 2,199 - 3,691) and 2,703 days (95% CI: 2,138 - 3,268) were found for the first, second and third and successive treatment lines respectively; the percentage of patients considered as persistent at the

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

first and second year of treatment were 82% and 71.8% in the first line, 71.8% and 65.9% in the second line, and 72.8% and 69% in the third line and successive. Younger age and short dispensing periods could favor treatment discontinuation in these patients.

Adherence rates found for the first and second line of treatment were 96.4% and 95.6%, obtaining a percentage of adherent patients of 88.5% for the first line and 86.6% in second line of treatment. It was found that a longer time between dispensations could favor adherence to treatment in this kind of patients. High adherence rates have remained stable throughout the follow-up period both in first and second line of treatment.

Regarding the influence of time to diagnosis with the persistence of first-line treatment, no correlation was found between both variables.

The prescription patterns found, reproduce the time line for the approval of disease-modifying drugs in our country, showing that the local protocols for the use of drugs have been adapted to advances in the treatment of the disease.

Standardization of a gap for all persistence studies multiple sclerosis is important in order to allow comparisons between published results. According to the results of our analysis, the 90-day gap is proposed as the optimal gap.

Finally, no relationship was found between the results of neuropsychological tests and persistence and adherence to treatment. A correlation was observed between the results obtained in the domains of self-care and perception of health today and persistence on treatment, which could indicate that those patients with a greater capacity for self-care and a better perception of their health status could be more persistent.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica degenerativa crónica, de carácter autoinmune e inflamatorio y de curso progresivo. Es una de las enfermedades que afectan al sistema nervioso central (SNC) más comunes y es la primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes. Se estima que en torno a 2,3 millones de personas en todo el mundo están afectadas por la EM(1).

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución mundial de la EM sigue un patrón geográfico característico (figura 1). Se sabe que la incidencia de esta enfermedad aumenta conforme lo hace la latitud, aunque no con unas diferencias tan marcadas como se creía en los primeros estudios (2). Se consideran áreas de elevada prevalencia aquellas con un número de casos mayor o igual a 30/100.000 habitantes, de prevalencia media aquellas con un número de casos entre 10-30/100.000 habitantes y de baja prevalencia a aquellos con menos de 10 casos por cada 100.000 habitantes. Tradicionalmente el sur de Europa, incluyendo España, se ha englobado en el segundo grupo de países (3).

Estudios más recientes estiman un aumento en las tasas de incidencia y prevalencia de la EM (1,4) de manera global. Este incremento de la prevalencia podría achacarse a una elevación de la incidencia, pero no es el único factor influyente: el aumento de la supervivencia por la disponibilidad de tratamientos más efectivos, un tratamiento más precoz y el acceso a mejores técnicas de diagnóstico, así como un cambio en los criterios diagnósticos podrían haber contribuido a aumentar estas tasas. Estudios recientes sitúan ya a los países mediterráneos como áreas de elevado riesgo. En España, se han realizado estudios en distintas zonas encontrando prevalencias que varían entre 65 y 125 casos por cada 100.000 habitantes (5–7). Si bien no existe aún ningún estudio publicado que analice estas tasas de forma global en todo el territorio, se considera que en nuestro país hay una tasa de prevalencia que ya alcanza los

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

100/100.000 habitantes, lo que supone un total de 50.000 personas afectadas por la EM en el territorio nacional (3).

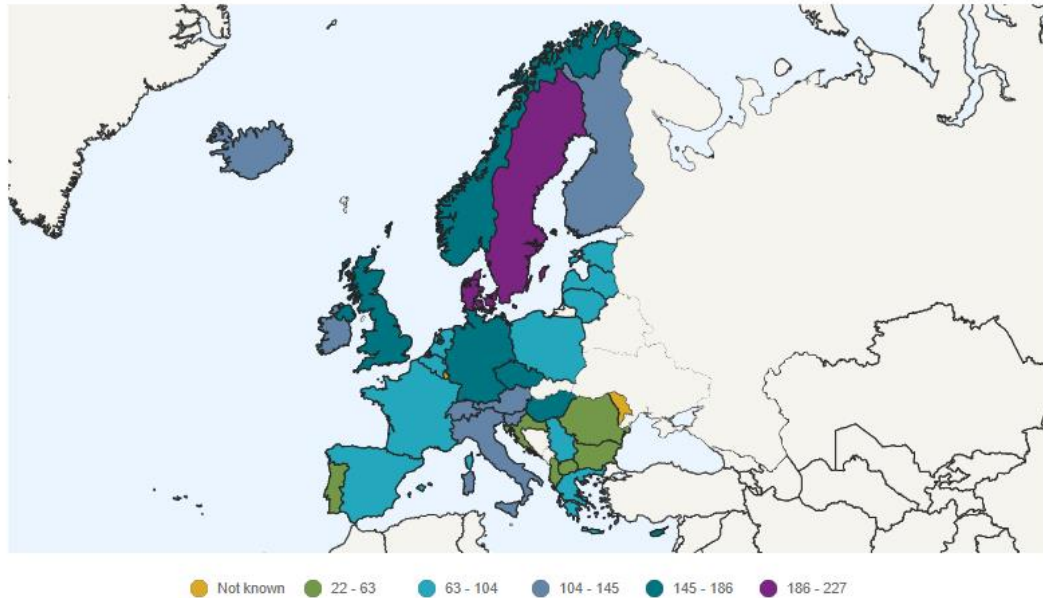


Figura 1 Mapa de prevalencia en el año 2013 de EM en Europa. Tomado de Atlas of MS (consultado 26/02/2019)

FACTORES DE RIESGO

No se ha identificado hasta el momento un único factor que desencadene la aparición de la enfermedad y parece poco probable que sea efecto de un solo agente. La hipótesis más extendida es que la enfermedad se desarrolla en sujetos con predisposición genética por la confluencia de diversos factores ambientales.

FACTORES GENÉTICOS

Agregación familiar

Desde hace tiempo se sabe que los parientes de un paciente afectado por EM tienen mayores probabilidades de desarrollar la enfermedad que la población general y que dicho riesgo se ve modificado por el grado de parentesco (8), disminuyendo la correlación cuanto más lejano es el parentesco. En gemelos monocigóticos en los que uno de ellos padece la enfermedad y en aquellos casos en los que ambos padres están afectados es donde se encuentra la máxima correlación. Esta probabilidad de padecer la enfermedad se ve modulada a su vez por el sexo del progenitor enfermo o el sexo

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

del sujeto que la padece, siendo el sexo femenino el que mayor riesgo de transmitir o padecer la enfermedad tiene.

Los estudios realizados en hermanos adoptivos y en hermanos por parte de uno solo de los progenitores señalan que éstos no poseen un mayor riesgo de padecer la enfermedad, lo que descarta el factor ambiental como único responsable de la aparición de la EM.

Genes relacionados

Se han identificado más de cien variantes genéticas asociadas a la EM, la gran mayoría de ellas relacionadas con procesos inmunológicos (9). Principalmente se ha encontrado relación de la con la región del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Dentro de esta región, se encuentran los genes que codifican para el antígeno linfocitario humano (HLA). Algunos alelos de este HLA se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, como es el *DRB1*15:01* (10).

Sexo

Al igual que en otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide, en la EM se observa una distribución desigual entre el género femenino y el masculino. Aproximadamente, la relación de mujeres afectadas por la EM es 2:1 con respecto a los hombres, encontrando en España un ratio 3:1 según los últimos datos disponibles (11). Pese a esto, los hombres tienen un mayor riesgo de desarrollar una EM de curso más agresivo que las mujeres (12).

Sin embargo, hasta la fecha, no se han encontrado diferencias genéticas entre hombres y mujeres que puedan explicar la mayor susceptibilidad al desarrollo de la EM, ni siquiera en genes localizados específicamente en el cromosoma X (13).

Existe una evidencia creciente que apoya el rol de las hormonas sexuales como implicadas en estas diferencias. Se han llevado a cabo investigaciones sobre el efecto de los cambios hormonales que se producen en las mujeres a lo largo de su vida en la EM:

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

- Pubertad: en la EM pediátrica el ratio mujeres:hombres suele estar en torno a 0,9:1 si el debut de la enfermedad se sitúa antes de los 13 años. Cuando el debut se produce entre los 13 y los 18 años, los ratios cambian hasta igualarse con los de la presentación en adultos (2,2:1; mujeres:hombres). Esto hace pensar que la pubertad y los cambios hormonales que se producen en ese periodo tienen un efecto modulador importante en la enfermedad (14). La exposición a ciertos agentes ambientales durante este periodo podría ser responsable del desarrollo de la enfermedad en la edad adulta, como demuestran los estudios realizados en población migrante en los que se observó que la migración desde un área de baja incidencia de EM a un área de alta incidencia antes de los 15 años aumentaba el riesgo de EM (15–17).
- Embarazo: se sabe que durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre, se da una importante reducción del número de brotes en mujeres con EM, mientras que en el postparto existe un mayor riesgo de sufrir estas recaídas de la enfermedad llegando a alcanzar tasas similares a las registradas antes del embarazo (18). Esta disminución de la tasa de brotes durante el embarazo, parece estar relacionada con cambios en la expresión de algunos genes relacionados con la inmunidad y que llevan a una disminución de la actividad. La teoría más aceptada es que, durante este periodo, las hormonas sexuales hacen que el perfil de linfocitos T helper (Th) sea predominantemente de linfocitos Th2, que secretan citoquinas antiinflamatorias, mientras que durante el postparto la población de linfocitos Th mayoritaria sería la Th1, cuyas citoquinas son pro inflamatorias (19).

Los efectos de los anticonceptivos orales, la lactancia materna o la menopausia no han sido bien estudiados.

FACTORES AMBIENTALES

Se han realizado múltiples estudios con el objetivo de encontrar aquellos factores ambientales que pudieran tener relación con el desarrollo de la EM. Ya en los años 70, se describió un patrón geográfico peculiar para la distribución de la EM: la incidencia de la enfermedad aumentaba con la latitud en ambos hemisferios entre los 45° y los

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

65° (2). Esta distribución geográfica tan particular ha hecho pensar que la enfermedad podría estar relacionada con algún factor ambiental como el nivel de exposición a la luz solar y los niveles séricos de vitamina D. Sin embargo, según un meta análisis publicado por Belbasis et al., los factores que presentan evidencias más sólidas en su relación con el desarrollo de la EM son la positividad en suero para el biomarcador de infección por virus de Epstein-Barr, IgG anti-EBNA; haber padecido mononucleosis infecciosa y el tabaquismo (20).

Infección por virus de Epstein-Barr (VEB) y mononucleosis infecciosa (MI)

El VEB es uno de los virus más ubicuos, aproximadamente el 90% de la población mundial ha sido infectada por el VEB (21). La infección por el VEB puede presentarse de manera asintomática o sintomática. Esta última presentación se conoce como MI. En niños la presentación de la infección suele ser subclínica, mientras que en adultos jóvenes y adolescentes suele ser más frecuente la presentación como MI.

Los títulos positivos para anticuerpos frente a este virus en pacientes de EM son elevados, en torno a un 99,5% de los pacientes con EM son positivos para dichos anticuerpos (22). Además, la presencia de títulos elevados de estos anticuerpos, podría predecir la conversión de un síndrome clínico aislado (SCA) en EM clínicamente definida (23).

Pese a que todavía se desconoce cuál es el mecanismo exacto por el cual este virus podría desencadenar la aparición de la enfermedad, sí que parece claro que la infección, de forma subclínica o como MI, es un factor de riesgo para su desarrollo (20,24).

Tabaco

Actualmente hay evidencias de que el tabaco está relacionado con una conversión más acelerada a formas progresivas (25) y con una conversión más precoz de un SCA a una EM clínicamente establecida (26)

Se ha postulado que la relación de la EM y el tabaco podría deberse a los efectos sobre el sistema inmunitario y la inmunomodulación (27,28).

Exposición a la luz solar/niveles de vitamina D

Desde hace tiempo se sabe que la latitud afecta al riesgo de padecer EM. También se ha reportado que la prevalencia de la EM se encuentra inversamente relacionada con el nivel de radiación solar de la región (26). También se sabe que el tiempo pasado al aire libre durante la infancia y adolescencia influye en el riesgo de sufrir EM en la edad adulta (29). Aunque no es la única, la exposición a la luz solar es la principal fuente de vitamina D en muchas poblaciones.

Existen estudios en modelos animales de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), un modelo experimental de EM, en los que se ha observado que los niveles de vitamina D puede prevenir e incluso proteger del desarrollo de la enfermedad (30–32).

Los efectos atribuidos a la vitamina D en el desarrollo de la EM son de tipo inmunomodulador, implicando distintas poblaciones de linfocitos B y T. Parece que la suplementación de vitamina D posee efectos beneficiosos y, pese a no contar con ensayos clínicos aleatorizados que demuestren los beneficios de la suplementación en esta población, sí que se han desarrollado modelos estadísticos que predicen un efecto positivo (33).

Obesidad

Padecer obesidad durante la infancia y la adolescencia aumenta el riesgo de padecer EM en la edad adulta(34). El mecanismo por el cual la obesidad se relaciona con el desarrollo de EM no se conoce. Sin embargo sí que se sabe que los individuos que padecen obesidad tienen niveles circulantes de metabolitos de la vitamina D más bajos que la población en normopeso(35). La baja exposición a la vitamina D en un periodo crítico como es la infancia y la adolescencia podría ser un factor importante para el desarrollo de la enfermedad.

Por otro lado, se sabe que la obesidad, confiere un estado de inflamación crónica sistémica. La secreción de leptina y citoquinas por parte del tejido adiposo podrían influir en la función del sistema inmunitario(36,37).

FISIOPATOLOGÍA

Los signos y síntomas clínicos de la EM se deben a una expresión del proceso de pérdida axonal que se produce a nivel del SNC.

La mielina es una sustancia producida por los oligodendrocitos que recubre los axones neuronales y facilita la transmisión del impulso nervioso a través de éstos. La corriente en los axones se produce por la apertura de los canales de Na^+ dependientes de voltaje que se encuentran en un alto número en los nódulos de Ranvier, los espacios que existen entre una vaina de mielina y otra. El impulso nervioso se transmite de forma saltatoria entre estos nódulos. Además, la vaina de mielina impide la transmisión del impulso retroceda.

Las proteínas que conforman la mielina son reconocidas por el complejo mayor de histocompatibilidad que activa el complejo receptor de células T. En este sentido, es necesaria para la patogenia de la EM la presencia de linfocitos T autorreactivos. Estos linfocitos T autorreactivos acceden al SNC y degradan la matriz extracelular, el colágeno y la fibronectina con ayuda de enzimas.

Una vez en el interior del SNC las células T se pueden generar 2 tipos de respuestas: Th1 y Th2, que producen diversas citoquinas y tienen diferentes mecanismos efectores. La respuesta tipo Th1 produce citoquinas proinflamatorias como IL2, factor de necrosis tumoral e interferón, activa las células presentadoras de antígenos, e inhiben la respuesta tipo Th2. La respuesta tipo Th2, produce citoquinas antiinflamatorias como la IL4, IL5, IL6, IL10 e IL13 y reduce la inflamación local. En la EM el tipo de respuesta observado es Th1. La liberación de citoquinas proinflamatorias activa los macrófagos, que son las células que dan inicio a las lesiones en la EM, fagocitan la mielina, promueven la desmielinización activa por secreción de citoquinas, radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas.

La desmielinización axonal provoca por un lado que el impulso se transmita de una manera lenta ya que desaparece la conducción saltatoria entre nódulos, el periodo de repolarización de los axones se aumenta, y el impulso puede retroceder al encontrarse

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

segmentos del axón no repolarizados, bloqueándose la transmisión.

La recuperación rápida tras la desmielinización, se produce por resolución del edema e inflamación, y la tardía puede ser debida a utilización de vías axonales alternativas, remielinización o aumento de canales de Na⁺ internodales.

Se han identificado cuatro patrones inmunológicos diferentes de desmielinización (38):

- Patrones I y II: en estos dos patrones, la desmielinización se produce fundamentalmente por la inflamación mediada por macrófagos y células T. La distinción entre ambos patrones es que en el tipo II se encuentra deposición de inmunoglobulina (fundamentalmente IgG) y complemento activado. Se encuentran localizados alrededor de pequeñas venas y vénulas.
- Patrón III: se observa un infiltrado inflamatorio de macrófagos, células T y microglía activada, sin deposición de IgG ni complemento. Se diferencia de los patrones anteriores en que la localización no es sobre vénulas y pequeñas venas. La característica principal de este patrón, es que la desmielinización se asocia a una destrucción preferente de la glicoproteína asociada a la mielina.
- Patrón IV: se observa un infiltrado inflamatorio de macrófagos y células T, sin deposición de IgG ni complemento. La característica diferencial de este patrón es que la desmielinización está mediada fundamentalmente por la destrucción de los oligodendrocitos.

Tras una fase aguda de desmielinización y por factores que aún permanecen sin aclarar, estas lesiones producidas en el SNC pueden resolverse de distintas formas(39):

- Algunas de las lesiones producidas puede remielinizarse. La remielinización de estas lesiones es pobre y la mielina de estas neuronas es una fina capa. Estas zonas suelen tener tendencia a sufrir desmielinizaciones posteriores y con más facilidad.
- Otras lesiones pueden dejar axones desnudos que, con el paso del tiempo, pueden destruirse.
- Por último, hay lesiones que pueden permanecer "latentes".

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No existe un cuadro único de presentación de la EM. La variabilidad en la presentación depende de la localización de las lesiones en el SNC(40).

MANIFESTACIONES FÍSICAS

Al inicio de la enfermedad los síntomas más frecuentes suelen ser la *alteración de la sensibilidad* (parestesias o acorchamiento) y las *alteraciones motoras*, que son más frecuentes en los miembros inferiores. Otros síntomas de la enfermedad son los producidos por la *alteración del tronco encefálico*, dando lugar a la aparición de disartria, disfagia, vértigo o nistagmo. Las *alteraciones visuales* por afectación del nervio óptico se manifiestan como disminución de la agudeza visual. Existen otras manifestaciones en el debut de la enfermedad mucho menos frecuentes como incoordinación motora o inestabilidad de la marcha, temblor intencional, disimetría, disdiadococinesia o ataxia de los miembros, alteración de los esfínteres o deterioro mental.

Durante el curso de la enfermedad, las alteraciones motoras, sensitivas y del tronco encefálico se hacen más presentes, además de aparecer otras manifestaciones.

La fatiga es una alteración común que se exacerba con el aumento de temperatura. También aparece la atrofia muscular, como manifestación secundaria a la afectación de motoneuronas en la EM, y dolor

El signo de *L'hermitte* es bastante característico de la enfermedad. Los pacientes lo describen como una sensación de calambre eléctrico que desciende por la espalda a los miembros inferiores al flexionar el cuello.

En la figura 2 se esquematizan las principales manifestaciones de la enfermedad por sistemas.

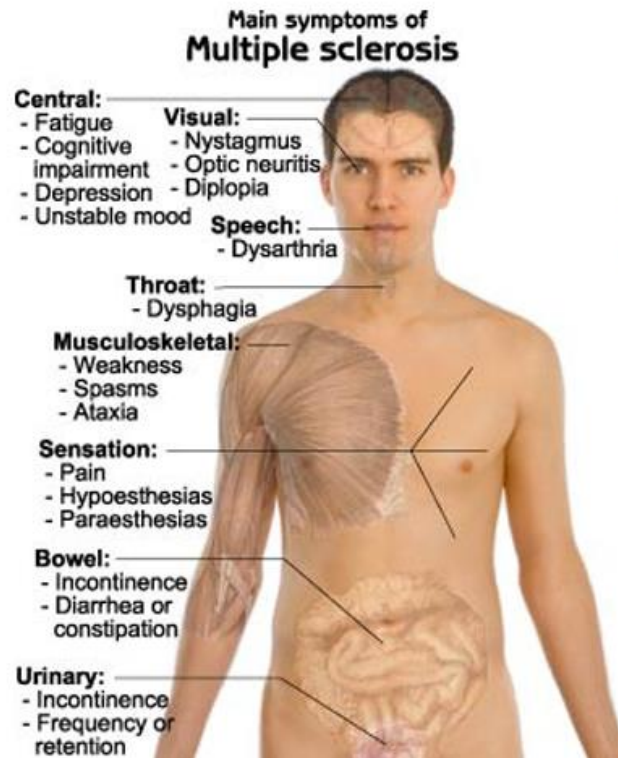


Figura 2 Principales manifestaciones de la EM por sistemas

ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS

Los déficits cognitivos en los pacientes de EM se describen ya desde los primeros estudios de la enfermedad, pero no es hasta los años 90 cuando se producen grandes avances en el campo de la neuropsicología en la EM. Diferentes estudios han demostrado que los trastornos cognitivos están presentes en, aproximadamente, un 40-60% de los pacientes (41–45). El deterioro cognitivo en los pacientes con EM puede aparecer desde fases tempranas de la enfermedad.

En multitud de ocasiones, estas alteraciones cognitivas pueden pasar desapercibidas ya que se enmascaran por las limitaciones propias de la discapacidad física y los trastornos psiquiátricos como la depresión. Además, los test usados habitualmente para la evaluación cognitiva, como el Mini Mental Status Examination (MMSE) presentan una baja sensibilidad para detectar déficits cognitivos en estos enfermos.

Evaluación Neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica consiste en el estudio del estado cognitivo de un sujeto.

En el caso de la EM, la evaluación neuropsicológica permite dar una idea más exacta sobre la clínica de la enfermedad y su severidad (46).

Para llevar a cabo esta valoración, pueden utilizarse baterías específicas diseñadas para la valoración de la función cognitiva de manera global como son:

- Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRB-N).
- Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI).
- Minimal Assessment of Cognitive Functions in Multiple Sclerosis (MACFIMS).
- Screening for cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis.
- Neuropsychological Screening Battery for Multiple Sclerosis (NSBMS).
- Multiple Sclerosis Inventory Cognition (MUSIC).

Otra manera de llevar a cabo esta evaluación es utilizar test específicos para los distintos dominios, aplicando pruebas específicas para la medida de la atención, la memoria, la velocidad de procesamiento, las funciones ejecutivas o el lenguaje.

Una de estas pruebas específicas, el Symbol Digits Modality Test (SDMT), ha adquirido interés como prueba de rastreo del deterioro cognitivo en pacientes de EM. Es sencilla y rápida de utilizar y, al parecer, presenta una alta sensibilidad y especificidad para la detección del deterioro cognitivo (47,48).

Además de una valoración cognitiva, es importante también una valoración de otras variables que pueden afectar al curso de la enfermedad como el estado emocional del paciente o la calidad de vida.

Valoración de la calidad de vida en el paciente con EM

Tal y como se ha definido con anterioridad, la EM es una enfermedad crónica y progresiva que afecta fundamentalmente a población joven limitando sus años productivos y puede evolucionar produciendo una discapacidad de forma muy temprana. Este hecho sumado a que, hasta el momento actual, no existe ningún

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

tratamiento curativo para esta enfermedad, hace que la calidad de vida de los pacientes con EM se pueda ver notablemente afectada.

En el punto sobre resultados comunicados por el paciente se explican con mayor detalle las herramientas utilizadas para la medida de la calidad de vida en pacientes con EM.

Perfil neuropsicológico de la EM

Resulta complicado establecer un perfil de deterioro cognitivo para todos los pacientes de EM. Los estudios que han intentado abordar el rendimiento cognitivo en estos pacientes poseen una metodología muy diversa y los pacientes incluidos son muy variables con lo que los resultados son contradictorios y, en muchos casos inconsistentes.

De manera general, los estudios sugieren que las áreas que más frecuentemente se ven afectadas en los pacientes con EM son

- Atención: se observa afectación incluso en las fases incipientes de la enfermedad (43,45,49–56). Hay que tener en cuenta que podemos hablar de distintos tipos de atención: selectiva, sostenida y dividida. En diversos estudios se ha observado que los tres tipos de atención se ven afectadas incluso en fases tempranas de la enfermedad (57–59).
- Memoria: al igual que ocurre con la atención, tanto los distintos tipos de memoria como los procesos mnésicos se verían afectados desde fases tempranas de la enfermedad. En el caso de los procesos mnésicos, se ha observado que se encuentran afectados en un 40 a un 60% de los pacientes con EM (59,60).
- Funciones ejecutivas: parece existir un acuerdo entre los distintos autores de que existe un deterioro de las funciones ejecutivas desde fases tempranas de la enfermedad (43,53,54,56,57,61). Se definen como funciones ejecutivas el conjunto de capacidades necesarias para controlar y regular la conducta, orientadas al logro de una meta y orientadas al futuro. Al igual que la atención y la memoria, las funciones ejecutivas se ven deterioradas desde fases tempranas de la enfermedad.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

- Velocidad de procesamiento (PDI): la PDI ha tomado interés en los últimos tiempos en la valoración e interpretación del deterioro cognitivo en los pacientes de EM. La importancia de la PDI deriva de su relación por un lado con el deterioro cognitivo global, pudiendo ser su enlentecimiento una manifestación del deterioro cognitivo temprano en la EM (62); y por otro lado por su relación con otras funciones como la atención, la memoria o las funciones ejecutivas.

DIAGNÓSTICO

El establecimiento de un diagnóstico para la EM siempre ha supuesto un reto debido a la heterogeneidad de la presentación y a que no existe un único marcador o test que pueda determinar que un paciente sufre esta enfermedad.

Los criterios diagnósticos de la EM han evolucionado con el tiempo (63–67), siendo los últimos los publicados en el año 2017(68).

El diagnóstico de la EM se basa en la demostración de la diseminación espacial y temporal de la enfermedad y debe hacerse en base a criterios clínicos y radiológicos y siempre teniendo en cuenta que los criterios diagnósticos de la enfermedad no son útiles para distinguir la enfermedad de entre otras posibles causas de déficit neurológico, sino para identificar la EM en pacientes que hayan tenido una presentación típica de SCA cuando se han excluido otras posibles causas.

Los criterios de McDonald de 2017 para la EM con inicio en brotes se resumen en la tabla 1.

	Número de lesiones con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales para establecer el diagnóstico
≥2 ataques clínicos	≥2	Ninguna
≥2 ataques clínicos	1 (si existe historia clínica previa de otro ataque en un lugar distinto del SNC)	Ninguna
≥2 ataques clínicos	1	Diseminación espacial demostrable con un nuevo ataque clínico en un lugar distinto del SNC o por resonancia magnética nuclear (RMN)
1 ataque clínico	≥2	Diseminación temporal demostrable con un nuevo ataque clínico o por RMN o hallazgo de bandas oligoclonales (BoC) en líquido cefalorraquídeo (LCR)
1 ataque clínico	1	Diseminación espacial demostrable con un nuevo ataque clínico en un lugar distinto del SNC o por resonancia magnética nuclear (RMN) Y Diseminación temporal demostrable con un nuevo ataque clínico o por RMN o hallazgo de bandas oligoclonales (BoC) en líquido cefalorraquídeo (LCR)

Tabla 1 Criterios de McDonald de 2017 para el diagnóstico de la EM. Estos criterios solo son aplicables a aquellos pacientes en los que la enfermedad tenga un inicio en forma de brotes

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

En el caso de pacientes con una presentación con progresión de la discapacidad desde el inicio, según los criterios de McDonald de 2017, podría diagnosticarse una EMPP si el paciente presenta progresión de la discapacidad medida de forma prospectiva o retrospectiva durante 1 año, independientemente de la existencia de brotes, y además 2 o más de los siguientes criterios:

- 2 o más lesiones hiperintensas en T2 características de EM, en una o más de las siguientes localizaciones cerebrales: periventricular, cortical o yuxtacortical, o infratentorial.
- 2 o más lesiones hiperintensas en T2 en médula espinal.
- Presencia de BoC en LCR (figura 3).

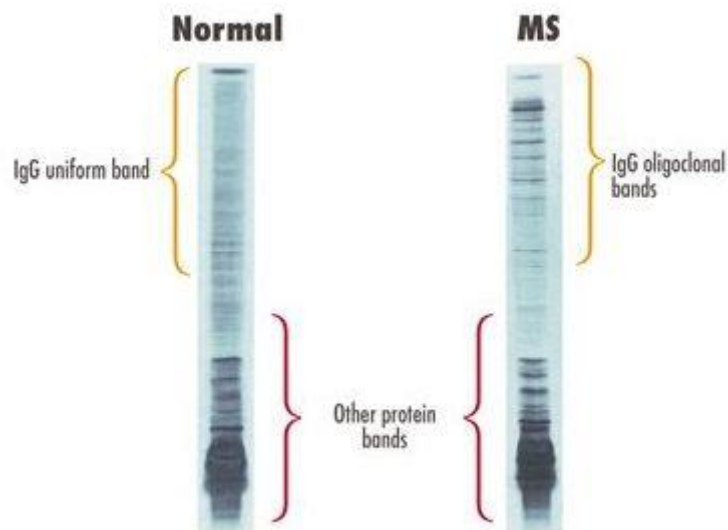


Figura 3 BoC en LCR. En la imagen de la izquierda se observa el patrón electroforético del LCR de un paciente sin EM y a la derecha el patrón electroforético del LCR de un paciente con EM. EN la parte superior de este último se observan las bandas correspondientes a las IgG oligoclonales.

CURSO CLINICO

La primera estandarización de la terminología para definir el curso clínico de la EM se realizó en 1996 (69). Esta clasificación fue revisada y actualizada en el año 2013 (70,71).

La EM puede presentar distintos cursos clínicos o fenotipos. La clasificación de éstos se hace en base a la presencia o ausencia de brotes. De este modo, encontramos los siguientes fenotipos:

- *Síndrome clínico aislado (SCA)*: definido por primera vez en la revisión de 2013. Se denomina así a la primera manifestación clínica de una enfermedad que muestra características de desmielinización e inflamación, pero que aún no cumple los criterios de diseminación espacial y temporal para establecer el diagnóstico de una EM.
- *EM remitente recurrente (EMRR)*: curso de la enfermedad que intercala periodos de exacerbación de déficit neurológico o brotes con periodos de recuperación total o con secuelas.
- *EM progresiva*: se definen así las formas de la EM en las que se da un acúmulo de la discapacidad. Dentro de esta definición podemos hacer una división en *EM primaria progresiva (EMPP)* si el acúmulo de discapacidad se da desde el inicio, o *EM secundaria progresiva (EMSP)* cuando la fase de acúmulo de discapacidad ha ido precedida de un curso remitente de la enfermedad. En la figura 4 se esquematizan los distintos cursos de la enfermedad.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

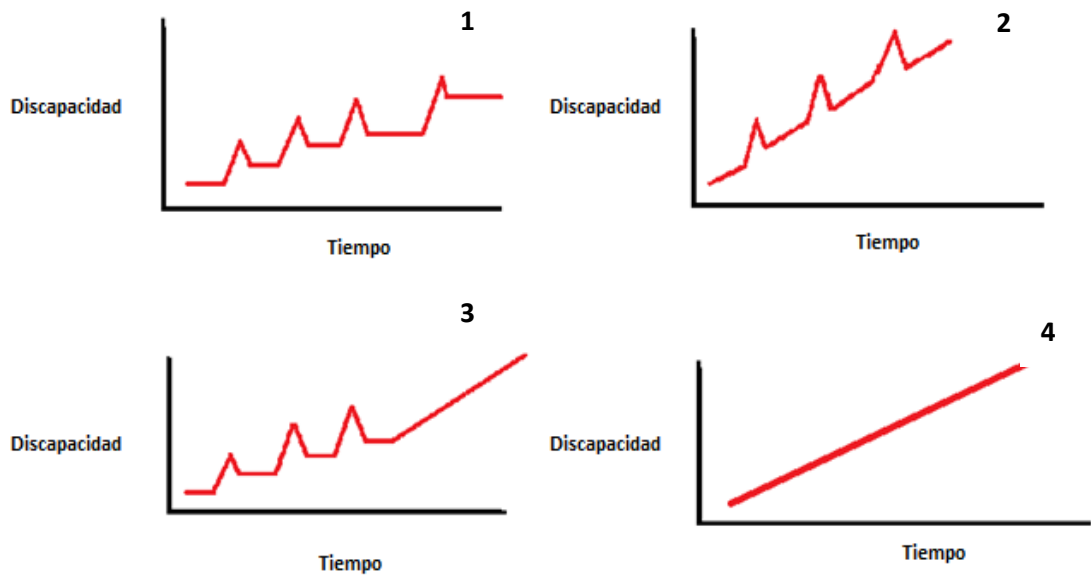


Figura 4 Esquema sobre los distintos cursos de la enfermedad. 1: EM remitente recurrente; 2 EM progresiva recurrente; 3: EM secundaria progresiva; 4: EM primaria progresiva.

A estos fenotipos globales hay que añadirles modificadores del curso evolutivo de la enfermedad como son la actividad y la progresión.

La actividad de la enfermedad puede definirse de forma clínica o radiológica. La actividad clínica hace referencia a la presencia de episodios agudos o subagudos de disfunción neurológica, nueva o con incremento de la previa, que se siguen de recuperación total o parcial, en ausencia de fiebre o infección. La actividad radiológica se define como aparición de lesiones captantes de gadolinio (Gd+) (figura 5) o de nuevas lesiones (o aumento claro del tamaño de las lesiones preexistentes). Esta medida de la actividad de la enfermedad ha de hacerse en referencia un periodo determinado de tiempo. La inclusión de la actividad como modificador de los fenotipos principales hace que, en esta última revisión, se elimine el fenotipo de EM primaria recurrente (EMPR) ya que podría clasificarse como una EMPP con actividad.

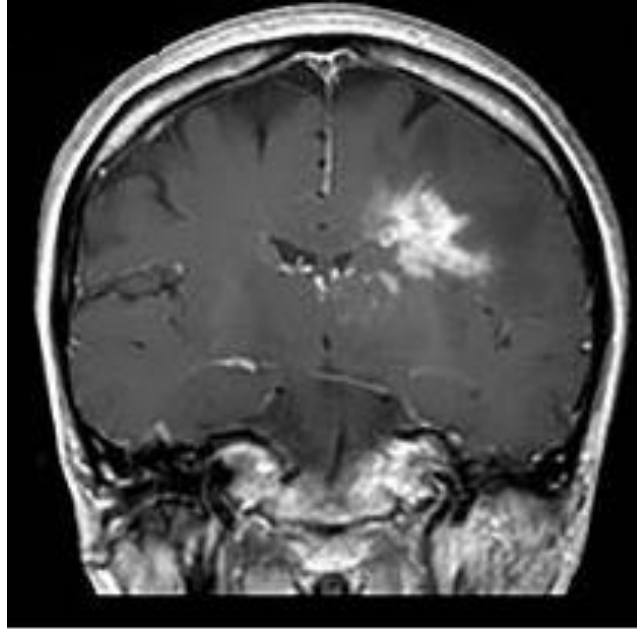


Figura 5 Lesión captante de gadolinio en RMN. Tomado de Okada K et al. 2018

La progresión es el otro modificador del curso clínico de la enfermedad que hace referencia al incremento objetivo y documentado de la disfunción o discapacidad neurológica a lo largo de un periodo de tiempo. Es importante resaltar que la progresión es independiente de la presencia de brotes, solo es aplicable a las formas progresivas y se debe hacer una evaluación anual. No existen hasta la fecha parámetros medibles a través de técnicas de imagen para definir la progresión.

En el caso de las formas remitentes-recurrentes de la enfermedad, se utiliza el término empeoramiento de la discapacidad para referirnos a un aumento en la disfunción neurológica/discapacidad.

En esta última revisión, además, se eliminan las descripciones de EM maligna y benigna y se especifica que el *síndrome radiológicamente aislado (SRA)*, definido como el hallazgo (normalmente incidental) de imágenes radiológicas que sugieran inflamación y desmielinización a nivel del SNC, no debe ser considerado como un subtipo de EM en ausencia de manifestaciones clínicas.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

La medida de la progresión de la EM suele hacerse a través de la Expanded Disability Status Scale (EDSS) de Kurtzke (72).

Esta escala valora la discapacidad de acuerdo a ocho sistemas funcionales:

- Piramidal: debilidad o dificultad para mover las extremidades.
- Cerebeloso: ataxia, pérdida de coordinación o temblores.
- Bulbo raquídeo: problemas de habla, deglución y nistagmo.
- Sensoriales: entumecimiento o pérdida de sensaciones.
- Función intestinal y vesical.
- Función visual.
- Funciones cerebrales (mentales).
- Otras.

La puntuación de esta escala va de 0 a 10, correspondiendo el 0 a una exploración neurológica normal y 10 a la muerte por EM. Además, para puntuación en esta escala, se tiene en cuenta la capacidad de deambulación del paciente. Las puntuaciones comprendidas entre 0-3,5 se dan a pacientes que mantienen la capacidad de deambulación y las superiores a 4 cuando el paciente necesita ayuda para caminar o no puede hacerlo (73).

El desglose de la EDSS se refleja en la tabla 2 y figura 6

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Puntuación	Grado de discapacidad	Capacidad de deambulaci3n
0	Exploraci3n normal	Normal
1-1,5	Sin incapacidad	
2-2,5	Incapacidad m3nima	
3-3,5	Incapacidad leve-moderada	
4-4,5	Incapacidad moderada	Camina sin ayuda 300-500m
5-5,5	Limitaci3n para deambulaci3n y otras tareas	Camina sin ayuda 100m
6-6,5	Necesidad de puntos de apoyo para la deambulaci3n	Camina con ayuda 50m
7-7,5	Limitado a moverse en silla de ruedas,	Camina con ayuda <5m
8-8,5	Vida cama-silla. Aseo personal con ayuda	Confinado a silla de ruedas o cama
9-9,5	Dependencia completa	
10	Muerte por EM	

Tabla 2. Desglose de la EDSS y su relaci3n con la capacidad de deambulaci3n. Adaptado de Izquierdo G et al. (73)

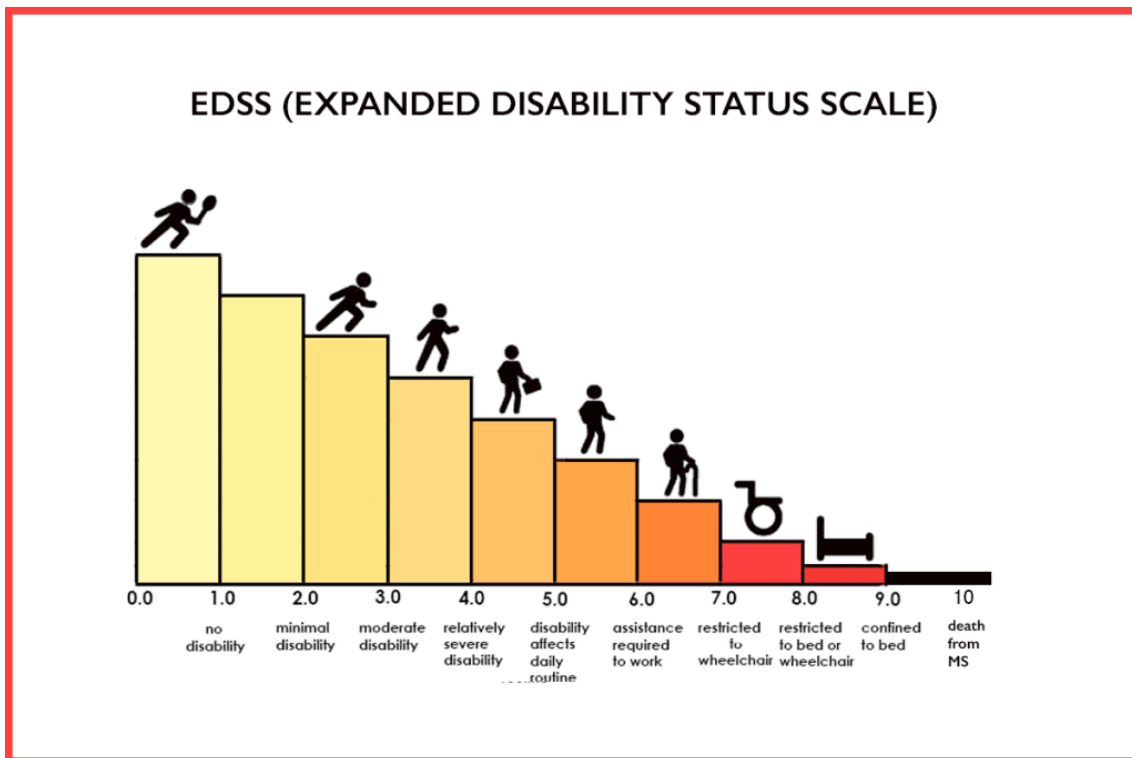


Figura 6 Representaci3n gr3fica del grado de discapacidad medido seg3n la escala EDSS

TRATAMIENTO

En los últimos 25 años se han aprobado en nuestro país 12 medicamentos para el tratamiento de la EM (figura 7). Los fármacos disponibles para el tratamiento de la EM se conocen como fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Todos los medicamentos aprobados en la actualidad han demostrado ser eficaces en las formas recidivantes, no así en las formas progresivas. Así, solo uno de ellos, el ocrelizumab, tiene aprobación para el tratamiento de la EMPP.

Otros fármacos que cuentan con indicación en el tratamiento de la EM son la azatioprina y la mitoxantrona. Son dos fármacos que en la actualidad se encuentran en desuso.

Hasta la fecha, ninguno de los tratamientos de la EM es curativo. Los objetivos del tratamiento son: disminuir la frecuencia y número de brotes, reducir el volumen lesional cerebral (número de lesiones y volumen de las mismas) y de esta manera retrasar la progresión de la enfermedad y disminuir el acúmulo de discapacidad. Esto es lo que se conoce como “*no evidence of disease activity*” (NEDA).

El momento del inicio del tratamiento es clave para obtener mejores resultados en estos pacientes. Existe una creciente evidencia de que existe una fase temprana en la EM (“*ventana de oportunidad*”) en la cual el tratamiento es más eficaz. El tratamiento precoz con interferones y acetato de glatirámico, ha demostrado que retrasa la progresión a una EM clínicamente definida (74–79); el tratamiento con teriflunomida de manera temprana ha demostrado reducir el número de brotes y lesiones objetivadas por RMN (80).

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.



Figura 7 Fármacos aprobados en España hasta el año 2019 para el tratamiento de la EM.

En la actualidad existen dos estrategias en la instauración del tratamiento de la EM, el escalado y la inducción:

- **Escalado:** se trata de iniciar la terapia con un fármaco de eficacia moderada que a cambio ofrezca un buen perfil de seguridad y tolerabilidad. Si se produce un fallo a este tratamiento, se realiza un cambio a otro fármaco con un perfil de eficacia mayor aunque suponga mayor riesgo de toxicidad
- **Inducción:** consiste en iniciar la terapia con un fármaco con elevada eficacia con objetivo de alcanzar rápidamente una baja actividad de la enfermedad.

Estas estrategias no son excluyentes ni incompatibles entre sí.

También hay que tener en cuenta que la aparición de efectos adversos significativos (tanto clínicos como analíticos), puede motivar el cambio de tratamiento. En estas situaciones, habrá que valorar además la actividad de la enfermedad (81). Por último habría que valorar la preferencia del paciente a la hora de la administración de la

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

medicación puesto que factores como la fobia a las agujas pueden suponer un obstáculo a la adherencia al tratamiento.

El concepto de fallo de tratamiento es fundamental a la hora de decidir si se mantiene o cambia un medicamento cuando los efectos terapéuticos deseados no se han alcanzado. A pesar de ser un concepto muy manejado en la práctica clínica habitual, no existe un consenso para su definición. Existen distintas escalas que nos ayudan a medir la respuesta a un FAME instaurado. En nuestro medio la más extendida es la Rio score (Figura 8) (82). Esta escala correlaciona el riesgo de recaídas y de progresión de la discapacidad en pacientes tras 12 meses de tratamiento con interferón beta-1a con distintas variables como la presencia de brotes, la progresión de la discapacidad o la presencia de nuevas lesiones en pruebas de imagen. Estas variables parecen tener valor identificando pacientes con enfermedad activa.

ESCALA RÍO		ESCALA RÍO MODIFICADA	
Criterio	Cambios en el primer año	Criterio	Cambios en el primer año
RM = 0	≤2 lesiones activas (lesiones captantes de gadolinio en T2)	RM = 0	≤ 4 lesiones nuevas en T2.
RM = 1	> 2 lesiones activas (lesiones captantes de gadolinio en T2)	RM = 1	> 4 lesiones nuevas en T2
Brotos = 0	Sin brotes	Brotos = 0	Sin brotes
Brotos = 1	≥ 1 brote	Brotos = 1	1 brote
		Brotos = 2	≥ 2 brotes
EDSS = 0	Aumento EDSS <1	No incluye la discapacidad	
EDSS = 1	Aumento EDSS ≥1 mantenido a los 6 meses.		

Figura 8 Escala Rio y escala RIO modificada. Tomado de Guía para el manejo de la EM (83)

INTERFERONES

Los interferones (IFNs) son moléculas que se producen en el organismo de manera natural, y que poseen actividad inmunomoduladora. Existen dos tipos de IFN, el IFN tipo 1 representado por el IFN alfa (IFN α) y el IFN beta (IFN β); y el IFN tipo 2, representado por el IFN gamma (IFN γ). En el tratamiento de la EMRR se utilizan los IFN β recombinantes IFN β -1a e IFN β -1b. Los efectos inmunológicos atribuidos al IFN β son variados(84): inhibe la proliferación de los linfocitos T, además de que reduce la capacidad de migración de los linfocitos T a través de la barrera hematoencefálica (BHE).

Actualmente se encuentran comercializados el IFN β -1a subcutáneo (sc) e intramuscular (im), el IFN β -1b sc. En el año 2014 se autorizó la comercialización del IFN β -1a pegilado (peg IFN β -1a) sc, con una eficacia similar a la del IFN β -1a sc pero que permite espaciar las administraciones (85).

Con respecto al perfil de seguridad, estas moléculas se consideran bastante seguras. Los efectos adversos (EA) más frecuentes recogidos en los distintos ensayos clínicos son el síndrome pseudogripal, la alteración de las enzimas hepáticas y las reacciones en el lugar de inyección (86–88).

Algunos pacientes desarrollan anticuerpos neutralizantes de IFN, lo cual puede llevar a un fracaso de la terapia (89,90). También se ha descrito la aparición de efectos neuropsiquiátricos en pacientes tratados con IFN (91), siendo el más común la depresión. En cualquier caso, no siempre está claro cuánto riesgo de padecer depresión es atribuible al tratamiento con IFN y cuánto a la propia enfermedad ya que la prevalencia de depresión e ideación suicida está incrementada en pacientes con EM en comparación con la población general (92–95). Se ha observado que el peg IFN β -1a podría estar menos asociado a la aparición de estos síntomas psiquiátricos (96).

ACETATO DE GLATIRÁMERO

El acetato de glatirámero (AG) es el acetato de varios polipéptidos sintéticos que contienen cuatro aminoácidos naturales (L-ácido glutámico, L-alanina, L-tirosina L-lisina). Este copolímero tiene cierta similitud con la proteína básica de la mielina y se observó que era capaz de suprimir la EAE en modelos experimentales (97). Se llevaron a cabo una serie de estudios en los que se puso de manifiesto el potencial que esta molécula tenía en la prevención de las recaídas en la EMRR (98) y en la prevención de nuevas lesiones en el SNC (99).

El mecanismo postulado para explicar los efectos de AG en la EM es que induce una desviación de la respuesta de las células T hacia una respuesta Th2 inhibiendo la respuesta Th1 (100). En este caso, el AG no parece capaz de disminuir la migración de los linfocitos T a través de la BHE (84).

En nuestro país se encuentran comercializadas dos presentaciones de AG de administración sc, que se diferencian en la dosis y la pauta posológica (20mg 1 vez al día frente a 40mg 3 veces a la semana).

El perfil de seguridad del AG es muy similar al de los IFN. Los EA encontrados con más frecuencia son el síndrome pseudogripal, reacciones en el lugar de inyección incluyendo necrosis y lipoatrofia en el punto de inyección y reacción sistémica (vasodilatación, dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia).

NATALIZUMAB

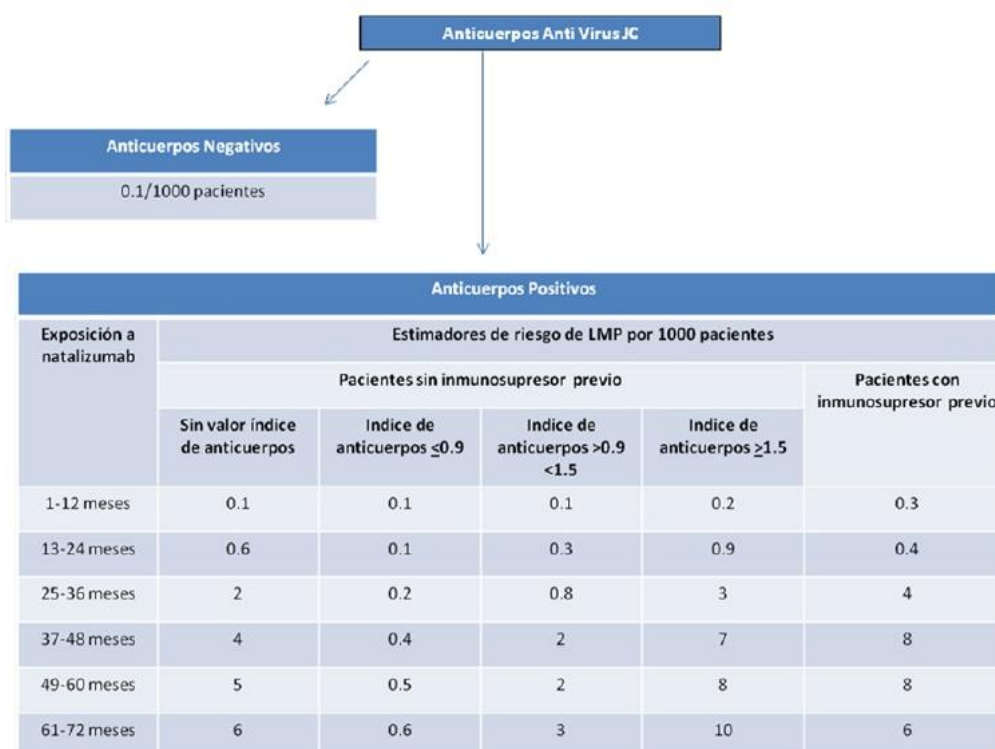
Las integrinas son moléculas de adhesión que estabilizan las interacciones entre las células y su entorno, pero también actúan como sensores y moléculas de señalización. Todas las integrinas están compuestas por cadenas α y β que se unen entre sí de manera no covalente.

El natalizumab (NTZ) es un anticuerpo humanizado recombinante que se une selectivamente a las cadenas $\alpha 4$ de las integrinas bloqueando la adhesión celular a través de la unión de la integrina con la molécula de adhesión vascular celular 1 (VCAM-1). De esta forma, se bloquea la migración de los linfocitos T al SNC a través de la BHE evitando la inflamación y la desmielinización (101,102).

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

El NTZ se encuentra comercializado como polvo para infusión intravenosa (iv), administrándose una dosis fija de 300mg cada 28 días.

Con respecto a los EA de este fármaco, encontramos que en los ensayos clínicos llevados a cabo los EA más reportados fueron la fatiga y las reacciones de hipersensibilidad y las reacciones infusionales (103). El uso de NTZ se ha asociado a un incremento del riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una infección oportunista causada por el virus JC, que puede ocasionar grave discapacidad e incluso la muerte. Los factores de riesgo para el desarrollo de la LMP en pacientes en tratamiento con NTZ son: la presencia de anticuerpos positivos frente al virus JC, el título de éstos, una duración de tratamiento superior a los 2 años y el tratamiento previo con otros inmunosupresores (Figura 9). En este sentido, en el año 2016 la EMA publicó una serie de recomendaciones para minimizar el riesgo de LMP (104).



Exposición a natalizumab	Estimadores de riesgo de LMP por 1000 pacientes				
	Pacientes sin inmunosupresor previo				Pacientes con inmunosupresor previo
	Sin valor índice de anticuerpos	Índice de anticuerpos ≤ 0.9	Índice de anticuerpos >0.9 <1.5	Índice de anticuerpos ≥ 1.5	
1-12 meses	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3
13-24 meses	0.6	0.1	0.3	0.9	0.4
25-36 meses	2	0.2	0.8	3	4
37-48 meses	4	0.4	2	7	8
49-60 meses	5	0.5	2	8	8
61-72 meses	6	0.6	3	10	6

Figura 9 Tabla para la estimación del riesgo de LMP en pacientes tratados con NTZ

FINGOLIMOD

Fingolimod actúa como antagonista del receptor de la esfingosina 1-fosfato (S1P) de los linfocitos, impidiendo su salida de los ganglios linfáticos y por tanto su distribución en el SNC, afectando sobre todo a las células T naive y de memoria y permitiendo la recirculación de las células T de memoria efectora. También se ha postulado que puede tener efectos a nivel del SNC por unión a los receptores S1P que se expresan en oligodendrocitos, astrocitos, neurona y microglía (105,106). Es un fármaco que se administra vía oral.

En cuanto a los EA más frecuentes, encontramos el edema macular, las infecciones (dada la linfopenia que produce) y el bloqueo cardíaco. Este bloqueo cardíaco se produce porque en el tejido miocárdico de las aurículas se expresa de forma muy abundante el receptor S1P (106). Por este motivo, la primera administración del fingolimod debe hacerse bajo monitorización cardíaca. También se han descrito casos de LMP y carcinomas cutáneos y linfomas asociados al uso de este fármaco (107).

ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la glicoproteína de superficie celular CD52, que se expresa en los linfocitos T y B. Tras la unión a esta glicoproteína, se produce una rápida depleción de las poblaciones de linfocitos B Y T (108,109). Esta depleción es duradera y variable, siendo la población de linfocitos CD4+ la que más tiempo tarda en recuperarse.

Se administra como infusión intravenosa en dos ciclos anuales y hasta otros 2 ciclos adicionales si fuera necesario: el primer año se administran 5 días de 12mg/día (70mg totales) y el segundo año y siguientes se administran ciclos de 3 días de 12mg/día (36mg totales).

Con respecto al perfil de seguridad, los EA más frecuentes asociados al tratamiento con alemtuzumab son las reacciones infusionales y las infecciones. Los EA que revisten mayor gravedad asociados al uso de alemtuzumab son las reacciones autoinmunes que afectan al tiroides y trombocitopenia (110,111).

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

En abril de 2019, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota al respecto de la seguridad del alemtuzumab, en la que se describían eventos de tipo inmunológico (daño hepático y hepatitis autoinmune, en algunos casos con desenlace mortal; linfocitosis hematofagocítica) y cardiovascular (hemorragia pulmonar alveolar, infarto de miocardio, ictus isquémico y hemorrágico, disección arterial cervicocefálica). Las reacciones de tipo cardiovascular se describieron inmediatamente o al poco tiempo tras la administración del alemtuzumab, mientras que las de tipo inmunológico podrían desarrollarse meses e incluso años después de la administración del fármaco, por lo que se recomienda una vigilancia estrecha de aquellos pacientes que hayan recibido este anticuerpo monoclonal (112).

TERIFLUNOMIDA

Teriflunomida es el metabolito activo de la leflunomida, un agente inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, una enzima mitocondrial que interviene en la síntesis *de novo* de la pirimidina. Este agente inmunomodulador bloquea la proliferación de linfocitos B y T activados (113). Además, la teriflunomida inhibe la actividad de algunas tirosin kinasas celulares, lo cual se traduce en una reducción de la proliferación de los linfocitos T, su activación y producción de citoquinas; modifica la capacidad de migración de las células T, inhibe la COX-2, y estimula la diferenciación de los linfocitos T hacia Th2 (113,114).

Se trata de un fármaco oral que se encuentra disponible en una presentación de 14mg que se administra cada 24h.

Como EA más frecuentes reportados asociados al uso de este fármaco encontramos la alopecia, la alteración de las enzimas hepáticas y la diarrea (115,116).

DIMETILFUMARATO

El efecto que ejerce el dimetilfumarato (DMF) es dual: por un lado, activa la vía de transcripción del factor nuclear 2 (Nrf2) que tiene un efecto antioxidante, y por otro, inhibe la transcripción del factor nuclear κ B (Nf κ B) reduciendo la liberación de citoquinas inflamatorias (117).

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Se encuentra comercializado como fármaco de administración oral y la dosis es de 240mg cada 12h. Entre los EA reportados con mayor frecuencia se encuentran los sofocos y rubor facial (“*flushing*”) y las alteraciones gastrointestinales (118,119). También se ha descrito el desarrollo de linfopenia grave con el uso de DMF (definida como recuento linfocitario inferior a $0,5 \times 10^9/l$). La aparición de linfopenia grave y prolongada (periodo superior a 6 meses) podría tener relación con el desarrollo de LMP con el uso a largo plazo del DMF (120). Este riesgo ha motivado la publicación de recomendaciones por parte de las agencias reguladoras (121).

Un reciente estudio sobre la utilización del DMF en vida real (122) ha reportado que a aparición de EA es muy frecuente en los pacientes tratados con este fármaco (71,2%). Dentro de los EA, el “*flushing*” parece ser el que aparece con mayor frecuencia, sobre todo en mujeres. Con respecto a la linfopenia, un 5,4% de los pacientes desarrolló una linfopenia grado III ($0,2-0,490 \times 10^9/l$) pero en ningún caso se observaron linfopenias grado IV ($<0,2 \times 10^9/l$). El desarrollo de linfopenia parece estar asociado a una mayor edad (OR 1,04, $p < 0,001$) y un mayor EDSS (OR 1,10, $p = 0,035$).

CLADRIBINA

La cladribina es un profármaco análogo de la desoxiadenosina (Figura 10).

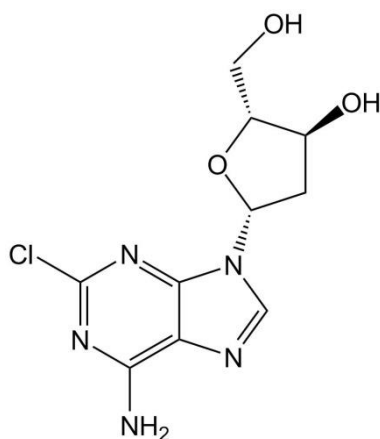


Figura 10 Fórmula química de la cladribina

Tras su activación, induce apoptosis en las células por mecanismos directos e indirectos sobre el DNA. Afecta preferentemente a los linfocitos y produce depleción

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

en las poblaciones de linfocitos B y T, siendo la reducción de los linfocitos T más rápida y mantenida que la de los linfocitos B (123,124).

La administración de este fármaco se realiza en dos cursos de tratamiento en los años 1 y 2, en la primera semana de los meses 1 y 2 de ambos años. Se administra una dosis de 1,75mg/kg/año (dosis acumulada total de 3,5mg/kg). No se requiere tratamiento en los años 3 y 4 (125) y, de momento, no se ha estudiado el reinicio de la terapia.

Como EA más frecuentes asociados a su uso encontramos la linfopenia y las infecciones (125,126). Aunque en los ensayos clínicos no se reportaron casos de LMP, si se han reportado cuando la cladribina se ha utilizado en otras indicaciones (127).

OCRELIZUMAB

El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa selectivamente frente a los linfocitos B que expresan en su superficie el antígeno CD20. Aunque su mecanismo no está completamente elucidado, se cree que la depleción de linfocitos B se lleva a cabo mediante tres mecanismos distintos: citotoxicidad mediada por anticuerpos, el mecanismo mayoritario; citotoxicidad mediada por complemento y la apoptosis por activación de caspasas (128).

Se administra como infusión intravenosa a dosis de 600mg en ciclos cada 6 meses.

Los EA reportados con mayor frecuencia son las reacciones infusionales y las infecciones (129,130).

MITOXANTRONA

Aunque en la actualidad se encuentra en desuso, la mitoxantrona tiene aprobación para el tratamiento de la EM y ha sido utilizada para el tratamiento de pacientes con formas muy activas de EM, con rápida progresión y que ya hubieran fracasado a otras terapias.

Ha demostrado eficacia clínica frente a placebo (131), pero no ha conseguido demostrar su eficacia en las pruebas radiológicas (132).

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Se administra como infusión intravenosa a una dosis de $12\text{mg}/\text{m}^2$ cada 3 meses, con un máximo de dosis acumulada de $140\text{mg}/\text{m}^2$.

La principal limitación al uso de mitoxantrona es su cardiotoxicidad. Se debe evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes del inicio del tratamiento y antes de la administración de cada ciclo y se recomienda la discontinuación del tratamiento cuando la FEVI sea inferior al 50%. También se ha asociado su uso al desarrollo de leucemia aguda (133–135).

En la tabla 3 se realiza un resumen sobre la eficacia y seguridad de los fármacos aprobados para el tratamiento de la EM que se utilizan en la práctica clínica actual y en la figura 11 se esquematiza el lugar de acción de los distintos FAMES utilizados en el tratamiento de la EM

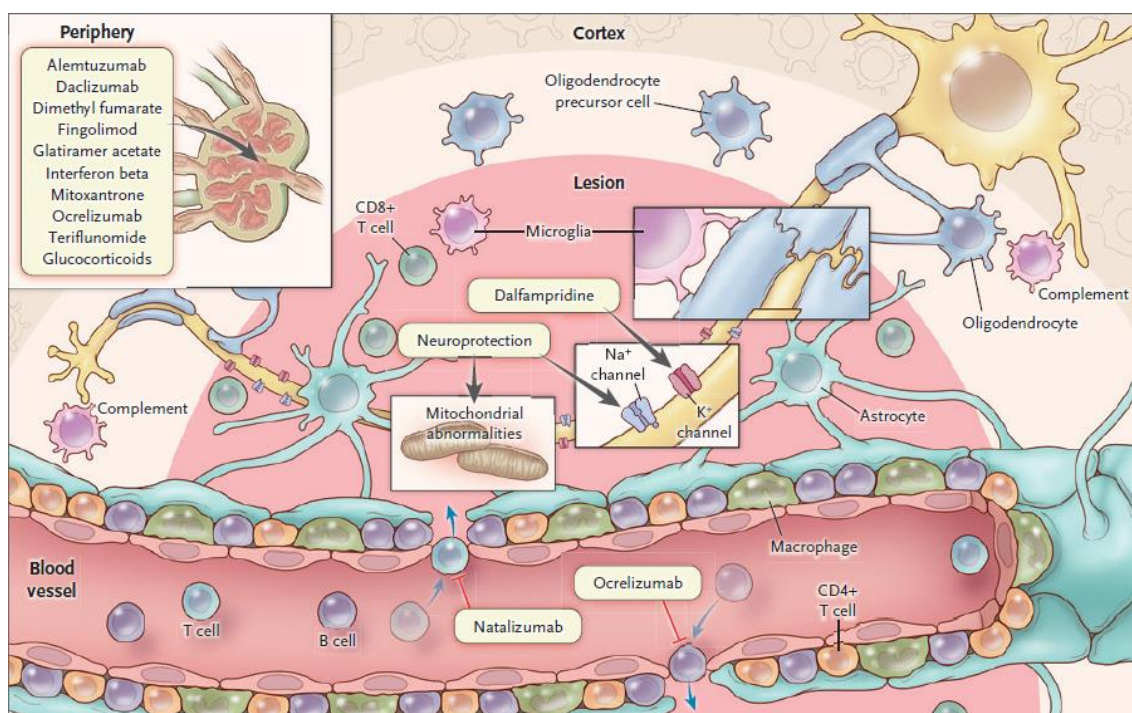


Figura 11 Lugar de acción de los diferentes FAMES utilizados en el tratamiento de la EM. En el esquema aparece reflejado el daclizumab, fármaco con autorización revocada por la EMA por aparición de EA muy graves (136). Tomado de Reich D. et al (39).

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Ensayo clínico	Vía de administración	Pauta	Eficacia			Seguridad		
			% reducción de brotes	% reducción de la progresión de la enfermedad	% reducción de la actividad en RMN	EA más frecuentes	EA graves	
IFNβ 1-a	MSCRG(87)	Intramuscular	30 µg/semana	32%	37%	27% (NS)	Síndrome pseudogripal, reacciones en el lugar de inyección, incremento de las enzimas hepáticas	Toxicidad hepática
peg IFNβ 1-a	ADVANCE(85)	Subcutánea	Escalado de dosis: 1º semana: 63 µg 3º semana: 94 µg Posteriormente 125 µg/2 semanas	36%	38%	67%	Síndrome pseudogripal, reacciones en el lugar de inyección, pirexia.	Infecciones
IFNβ 1-a	PRISMS(137)	Subcutánea	Escalado de dosis: 8,8 µg x 2 semanas; 22 µg x 2 semanas después: 22 µg o 44 µg /3 veces a la semana	44 µg : 33% 22 µg: 27%	44 µg : 22 µg:	44 µg : 78% 22 µg: 62%	Síndrome pseudogripal, reacciones en el lugar de inyección, incremento de las enzimas hepáticas	Toxicidad hepática
IFNβ 1-b	MSSG(86)	Subcutánea	250 µg /48 horas	34%	29%	83%	Síndrome pseudogripal, reacciones en el lugar de inyección, incremento de las enzimas hepáticas	Toxicidad hepática
AG	Comparison study Glatiramer Acetate for MS(138)	Subcutánea	20 mg/24 horas 40 mg/3 veces por semana	29%	12% (NS)	35%	Reacciones en el lugar de inyección, reacción sistémica, lipoatrofia necrosis en el punto de inyección	Ninguno
NTZ	AFFIRM (103)	Intravenosa	300 mg/4 semanas	68%	42%	83%	Reacciones infusionales, infecciones	LMP, hipersensibilidad
Fingolimod	FREEDOMS1 (139) FREEDOMS2 (140) TRANSFORMS (vs. IFNβ 1-a IM)	Oral	0,5 mg/24 horas	54% 50%	37% 28%	75% 74%	Edema macular, linfopenia	infecciones, Bradicardia, LMP

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Alemtuzumab (Vs. IFNβ 1-a)	MS CARE I (vs. IFNβ 1-a) (110) MS CARE II (vs. IFNβ 1-a) (111)	Intravenosa	12 mg x 5 días (primer año) 12 mg x 3 días (segundo año y posteriores)	55% 48%	30% (NS) 41%	26% 32%	Reacciones infusionales. Síndrome de liberación de citoquinas, infecciones	Trastornos autoinmunes tiroideos, trombocitopenia autoinmune.
Teriflunomida	TEMPO(115) TOWER(116)	Oral	14 mg/24 horas	32% 37%	30% 32%	69% No medido	Diarrea, náuseas, alopecia, elevación de enzimas hepáticas, hipertensión, neuropatía periférica	Ninguno
DMF	DEFINE (vs. placebo) (119) CONFIRM (vs. Placebo/AG) (118)	Oral	120 mg/12 horas (primera semana) 240 mg/12 horas	53% 44%	38% 21%	85% 71%	"Flushing", alteraciones gastrointestinales	LMP
Cladribina	CLARITY(126) CLARITY extensión(125)	Oral	1.75mg/kg/año x 2 años	58%	33%	73%	Linfopenia, erupción cutánea, alopecia, infecciones	LMP en otras indicaciones
Ocrelizumab (Vs. IFNβ 1-a)	OPERA I (vs. IFNβ 1-a) (130) OPERA II (vs. IFNβ 1-a) (130)	Intravenosa	1º mes: 300mg cada 2 semanas. 600mg cada 6 meses	46% 47%	43% 37%	77% 83%	Reacciones infusionales, infecciones	

Tabla 3. Resumen de los principales resultados en eficacia y seguridad de los fármacos utilizados en la actualidad para el tratamiento de la EM. Modificado de Comi G., et cols.(141) El porcentaje de reducción de la actividad en RMN se refiere al porcentaje de reducción de nuevas lesiones en T2. Se especifica el comparador del ensayo clínico solo en aquellos casos en los que es distinto a placebo

CARGA DE LA ENFERMEDAD

Como ya se ha mencionado, la EM es una enfermedad que produce discapacidad severa en población adulta y joven. Esta discapacidad, producida fundamentalmente en personas en edad laboral, impacta de forma muy negativa en la ocupación laboral de esta población. Además, dado el aumento de su esperanza de vida con la aparición de distintas terapias, requieren cuidados y suponen un incremento en los costes de los sistemas de salud. De manera indirecta, todo esto afecta en la sociedad. La identificación de los costes y la carga de la enfermedad, ayudan a planear y distribuir de manera adecuada los recursos sanitarios y sociales.

Se estima que en el año 2016 la prevalencia mundial de la EM fue de 2,2 millones de personas y produjo en torno a 18.932 muertes en todo el mundo. Se calcula también que este mismo año, la EM a nivel global constituyó el 0,04% de los años de vida ajustados por discapacidad y el 0,05% de los años de vida potenciales perdidos (142).

Según los estudios realizados a nivel nacional, se ha observado que el perfil mayoritario de los pacientes con EM son mujeres con estudios secundarios o universitarios, jóvenes y con un EDSS bajo y mayoritariamente presentaban un fenotipo de EMRR (143,144).

La mayoría de las personas que padecen EM se encuentran en edad laboral activa. Dentro de los trabajadores, los autores estiman que entre un 50-60% de los pacientes con EM tienen concedida una reducción de su jornada laboral, siendo la enfermedad la causa de esta reducción de jornada para un 75% de los casos (143). Además, en el estudio de Oreja Guevara et al (143), el 72% de los pacientes consideraba que la EM afecta a su productividad laboral.

La fatiga y la dificultad cognitiva fueron los síntomas que con más frecuencia los pacientes describieron como problemáticos, siendo la fatiga la identificada como el más molesto (64%). Con respecto a la calidad de vida, todos los dominios incluidos en el *European Quality of Life 5 dimensions questionnaire* (EQ-5D) se encontraban afectados y más de la mitad de los pacientes presentaban ansiedad o depresión.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Con respecto a la utilización de los recursos sanitarios, los ingresos hospitalarios de la población encuestada resultaban cortos e infrecuentes. Un alto porcentaje de pacientes registró visitas a especialistas en los tres meses anteriores a la realización de la encuesta. El 91% de los pacientes en el mes anterior a la realización de la encuesta había utilizado medicación para la EM o para sus síntomas y un 40% de los pacientes reconocía haber utilizado medicamentos sin prescripción.

En cuanto a las inversiones personales, en torno al 25% decía haber necesitado realizar inversiones para la adaptación del hogar o los medios de transporte utilizados.

Con respecto a las ayudas institucionales o informales, un 17% refirió haber requerido ayuda de instituciones y casi la mitad de los pacientes ha requerido ayuda familiar una media de 16 días al mes. A nivel europeo, España se encuentra a la cabeza tanto en horas mensuales de cuidados informales como en el coste que estas suponen del total de coste de la enfermedad (143,145). Los cuidados informales están asociados a mayores costes y a una menor calidad de vida del cuidador (146) . Esto refleja en parte la estructura de soporte familiar característica de la sociedad española y en parte la ausencia de recursos formales adecuados para este tipo de pacientes.

COSTES DE LA EM

La EM no sólo debe considerarse como una pérdida funcional progresiva que afecta de forma importante a la calidad de vida de los pacientes, sino que hay que tener en cuenta también el elevado impacto económico que supone a nivel global.

A nivel europeo se ha estimado que en el año 2005 el coste global de la enfermedad fue de 12,5 billones de euros entre costes directos e indirectos (147).

En España, se han llevado a cabo diversos estudios sobre los costes de la enfermedad. En estudios llevados a cabo en nuestro país (148,149) el coste anual por paciente de EM en nuestro país se estimó entre 24.272€ y 33.457€. En el estudio TRIBUNE (144) el coste medio para España se calculó en 29.401€ por paciente al año, mientras que en una revisión sistemática llevada a cabo por Parés Badell et al, el coste por anual por paciente se calculó en 36.946€. En 2017 Sicras Mainar et al calcularon un coste medio anual de 25.103€ por paciente (150).

La gravedad de los pacientes y, por tanto, el grado de discapacidad que estos tienen, puede influir en los resultados, sobre el coste de la enfermedad. De este modo, algunos autores han calculado los costes atendiendo al EDSS de los pacientes, encontrando en todos ellos una asociación entre una mayor discapacidad y un aumento de los costes. En el estudio llevado a cabo por Oreja Guevara et al en el que los costes de la enfermedad se calcularon atendiendo a tres puntos de corte según el EDSS de los pacientes, obteniéndose los siguientes costes por paciente/año: 20.600€ para pacientes leves (EDSS 0-3), 48.500€ para paciente con discapacidad moderada (EDSS 4-6,5) y 68.700€ para casos graves (EDSS 7-9)(143). En el estudio de Casado et al al analizar los costes por paciente en función del EDSS se obtuvieron los siguientes datos 14.327€ (EDSS 0), 18.837€ (EDSS 1-3), 28.320€ (EDSS 3,5-5,5), 41.198€ (EDSS 6-7) y 52.841€ (EDSS > 7)(149). En el caso del estudio de Kobelt (148), los datos de coste medio paciente/año según gravedad de la discapacidad fueron 19.702€, 41.346€ and 65.693€ para EDSS < 4,5, EDSS 4,5-7 and EDSS > 7. Por último, los autores del estudio TRIBUNE (144) estimaron que el coste medio por paciente según su EDSS era de

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

20.659€ para EDSS <3, 43.948€ para EDSS 4-6,5 y 59.347 para EDSS>7. Sicras Mainar et al (150) en su estudio calculan que el coste medio anual por paciente de EM con discapacidad leve (EDSS 0-3,5) es de 22.107€ y de 31.608€ en el caso de pacientes con discapacidad moderada- severa (EDSS 4-9,5). En estos estudios se incluyen tanto costes directos como indirectos de la enfermedad.

Costes directos

Definimos como costes directos aquellos directamente relacionados con la asistencia sanitaria (tratamientos, pruebas diagnósticas y de seguimiento, etc...) y aquellos no relacionados con la asistencia sanitaria como pueden ser el coste en cuidadores o las reformas para la adaptación de la casa o los medios de transporte.

Asociados a asistencia sanitaria

En España, se ha estimado que estos costes se encuentran entre 386 y 445 millones de euros anuales, suponiendo entre un 30 y un 50% del coste total de la enfermedad (150,151).

La mayor parte del gasto en asistencia sanitaria en la EM se corresponde con los FAMEs. Se estima que en el año 2015, el gasto global en FAMEs en España fue de 397 millones de euros, con un coste medio anual por paciente de 13.828€ (151).

Costes directos no asociados a asistencia sanitaria

Se contabilizan como costes directos no sanitarios principalmente los costes en cuidadores informales y aquellos relacionados con la adaptación del hogar o los vehículos de transporte. Estos costes se ven incrementados con el progreso de la discapacidad del paciente. A nivel europeo, España se encuentra a la cabeza en gasto asociado a cuidados informales (145).

Sobocki et al (147) estiman en su estudio unos costes directos no asociados con el sistema sanitario de 176 millones de euros, de los cuales, 124 millones corresponderían al gasto en cuidados informales. Pares Badell et al (152) estiman unos

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

costes directos no asociados a asistencia sanitaria de 452 millones de euros (50% de los cuales corresponderían a cuidados informales).

Analizando los costes por paciente, en el estudio de Sobocki et al (147) se estima que el coste medio asciende a 12.540€, siendo 10.023€ el importe correspondiente a los cuidados informales. En el estudio de Casado et al(153), los costes estimados fueron de 6.120€, y correspondiendo el 31% de este importe a los cuidados informales.

A medida que se incrementa la discapacidad física de estos pacientes, medida generalmente como EDSS, se observa un incremento en estos costes asociados a cuidados informales. Un estudio realizado en pacientes con baja discapacidad física, medida como un EDSS mediano de 2, cifra en 1.328€ de media los costes de los cuidados informales. Oreja Guevara et al (143) en su estudio, calculan que los costes asociados a cuidados informales son de media por paciente al año 1.087€ para pacientes con EDSS 0-3, 7.442€ en caso de EDSS 4-6,5 y 18.647€ en caso de pacientes con EDSS 7-9. En el estudio de Casado et al (149), los costes medios de los cuidados informales por paciente calculados en base al EDSS fueron 1.069€ para EDSS 0, 2.274€ para EDSS 1-3, 6.812€ para EDSS 3,5-5,5, 14.931€ para EDSS 6-7 y 31.135€ para EDSS superior a 7.

Costes indirectos

En estos costes se incluye la pérdida de productividad derivada de la pérdida de horas de trabajo y debida a la retirada temprana de la vida laboral activa. La estimación a nivel nacional es que los costes indirectos de la EM se encuentran entre 207-440 millones de euros anuales (151).

Con respecto a la estimación de los costes indirectos por paciente, Kobelt et al (148) en su estudio, estiman un coste anual de 8.775€ por pérdidas de productividad y retirada temprana. Por otro lado, Casado et al (149) estiman que esos costes indirectos ascenderían a 8.412€ al año por paciente.

Los distintos autores, han observado que estos costes, al igual que los directos, aumentan en función de la discapacidad de los pacientes (143,149). En este sentido,

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Casado et al en su estudio encuentran que los costes pueden ir desde 5.621€ en pacientes con un EDSS 0 hasta 15.779€ en pacientes con EDSS superior a 7. En el estudio de Oreja Guevara et al (154), los costes indirectos en función del EDSS fueron de 3.997€ en pacientes con EDSS 0-3, 16.901€ en pacientes con EDSS 4-6,5 y 16.645€ en pacientes con EDSS 7-9. Por último, en el estudio publicado por Sicras Mainar et al (150), los costes indirectos anuales encontrados fueron de 14.033€ de media por paciente al año en pacientes con EDSS 0-3,5 y 17.766€ de media por paciente al año en pacientes con EDSS 4-9,5 (150). En este estudio para el cálculo de los costes indirectos solo se tiene en cuenta la pérdida de productividad medida en días de ausencia laboral.

Costes intangibles

Se consideran costes intangibles asociados a la EM aquellos derivados de la pérdida de calidad de vida asociada al aumento de discapacidad. Generalmente estos costes son difíciles de calcular y, en ocasiones, pasados por alto en los análisis de costes de la enfermedad. Para el cálculo de estos costes intangibles, lo más habitual es el cálculo de la pérdida de calidad de vida como años de vida ajustados a calidad de vida (AVAC).

Algunos autores, calculan que los costes intangibles totales por paciente de manera anual ascienden, de media, a unos 13.817€, tomando como valor de un AVAC anual de 50.000€ (145). Otros autores (155), estiman estos costes en función del grado de discapacidad medido por EDSS y utilizando distintos valores de AVAC (33.000€/55.000€/77.000€). De esta manera, los costes obtenidos son: 0€/0€/0€ para EDSS 0, 660€/1.100€/1.540€ para EDSS 1-3, 4.950€/8.250€/11.550€ para EDSS 3,5-5, 5.940€/9.900€/ 13.860€ para EDSS 6-7 y 6.600€/11.000€/15.400€ para EDSS 7,5-9. Al igual que con los costes directos e indirectos, se observa un aumento a medida que se incrementa el grado de discapacidad.

Coste por recaída

Son pocos los estudios que analizan el coste por recaída en los pacientes de esclerosis múltiple.

Kobelt et al, estimaron que los costes totales de un brote suponen 2.758€ en pacientes con un EDSS<5 (148).

En un estudio realizado en una cohorte española, los autores encontraron que los costes totales por recaída ascendían a 2.609€ por paciente, constituyendo los costes directos unos 1.504€ y el resto costes indirectos (151).

Casado et al (153) estimaron en otra cohorte española que los costes por recaída suponían unos 3.049€, de los cuales entre 1.499€ y 1.538€ corresponden a costes directos en función del lugar donde el paciente reciba el tratamiento, si es en el hospital o de manera ambulatoria respectivamente; y 1.531€ corresponderían a los costes indirectos derivados de la pérdida de actividad laboral.

Analizando los costes por recaída en función de su gravedad, algunos autores encuentran que para los costes directos suponen 322€, 1.207€ y 3.576€ para brotes de gravedad leve, moderada y grave respectivamente (151).

ADHERENCIA

DEFINICIÓN Y TERMINOLOGÍA

Existen diversos términos en la literatura que hacen referencia a la toma inadecuada de la medicación.

Los términos *adherencia* y *cumplimiento* han sido utilizados multitud de ocasiones como sinónimos para referirse al porcentaje de dosis que el paciente toma de la manera en la que se le ha prescrito, pero el enfoque de ambos términos es distinto. El término cumplimiento solo considera el grado en el que el paciente se ajusta, de una forma pasiva, a las recomendaciones del médico. En la actualidad, se prefiere el término adherencia. La OMS define la adherencia como el grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación en los hábitos de vida, se ajusta a las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario (156). Es un término mucho más amplio, que no sólo afecta a la medicación y además hace al paciente sujeto activo: tiene en cuenta la aceptación lo cual requiere una mayor colaboración de éste con los profesionales sanitarios.

MEDIDA DE LA ADHERENCIA

La medida de la adherencia es la actividad sistemática y continua a implementar en la rutina diaria con el objetivo de identificar posibles problemas y corregirlos para obtener los mejores resultados en salud.

La elección del método de medida debe adaptarse a las posibilidades y la población de estudio. En cualquier caso, se recomienda la utilización de varios métodos de medida para obtener la información con la mayor exactitud posible (157,158).

MÉTODOS DIRECTOS

Los métodos directos de determinación de la adherencia generalmente implican la determinación del fármaco en líquidos biológicos (sangre, orina, etc...).

Estos métodos directos están menos influenciados por los sesgos que los indirectos, aunque no exentos.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Los niveles de fármaco en los fluidos pueden verse afectados por variaciones en el metabolismo o volumen de distribución del fármaco. Esto hace que la interpretación de los resultados sea compleja.

Además, este método puede verse influenciado por un aumento transitorio de la adherencia en el periodo de tiempo cercano a las citas médicas, lo que se conoce como “*efecto de la bata blanca*”; pero no es sensible a los cambios en la adherencia entre visitas.

En general son métodos caros, invasivos y más complicados de implementar en la práctica clínica.

También se considera método directo la medición de resultados clínicos. Esto se refiere a que, al alcanzarse un resultado clínico esperado (por ejemplo, en el VIH, una carga viral indetectable y un aumento de los linfocitos CD4+) esto se asocia con una adherencia óptima. En cualquier caso, este método debe considerarse en conjunto con otras estrategias de medida de la adherencia y no como un método de estimación en sí (159).

METODOS INDIRECTOS

Adherencia autorreferida

Los métodos de adherencia autorreferida son los más habitualmente empleados en la práctica clínica por su sencillez.

La baja sensibilidad y especificidad asociada a estos métodos se asocia con diversos factores. Las habilidades comunicativas del entrevistador, la forma en que las preguntas están formuladas, o el nivel cognitivo y educativo del paciente pueden ser una fuente de sesgos.

Los métodos de medida autorreferida de la adherencia han sido clasificados en (160):

- *Entrevista estructurada*: es un método subjetivo en el que se suele pedir al paciente que estime su propio comportamiento con respecto a la medicación preguntando sobre el porcentaje de dosis omitidas en un periodo de tiempo o la frecuencia con la que no pueden seguir el régimen prescrito. También

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

pueden realizarse preguntas sobre el conocimiento que tiene el paciente sobre su medicación, el horario de las tomas o las indicaciones y conocimiento sobre la enfermedad.

- *Diarios de medicación:* con esta herramienta, el paciente documenta de manera constante la forma en que sigue el régimen prescrito. Se ha demostrado que la prevalencia de la sobreestimación con este método con respecto a la medida a través de dispositivos electrónicos es muy común (161). Otros factores que pueden contribuir a la baja sensibilidad son el registro de datos falsos o la no devolución de estos diarios para su posterior evaluación.
- *Cuestionarios:* se desarrollaron como forma de estandarizar la medida autorreferida de la adherencia (161). Existe una amplia variedad de cuestionarios ya que muchos de ellos han sido validados solo para una patología o un tipo específico de población, lo que da lugar a una gran heterogeneidad en la medida de los resultados (162). Otro de los sesgos a tener en cuenta cuando se utilizan este tipo de cuestionarios es el sesgo de memoria, lo que limita a medir la adherencia en un periodo relativamente cercano en el tiempo (generalmente no más de 30 días) (159). En la tabla 4 se presentan algunos ejemplos de cuestionarios utilizados para la medida de la adherencia autocomunicada.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Patología	Cuestionario	Periodo de medida	Validez
Generales	Adherence to Refills and Medication Scale (ARMS)	No especificado	α de Cronbach = 0,81
	Brief Medication Questionnaire (BMQ)	Semana anterior	Sensibilidad 80% Especificidad 100% Buena correlación con sistemas electrónicos
	4-item Morisky Medication Adherence Scale	No especificado	Sensibilidad 81% Especificidad 44%
	8-item Morisky Medication Adherence Scale	No especificado	Sensibilidad 93% Especificidad 53%
	Medication Adherence Scale	No especificado	α de Cronbach = 0,85
Asma	4-item Adherence Questionnaire for Asthma Inhaler Adherence	No especificado	
VIH	Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ)	Día/Semana/Fin de semana/3 meses	Sensibilidad 72% Especificidad 91% Alta consistencia interna e interobservador
Hipertensión	Brief Adherence Self-Report Questionnaire	No especificado	Sensibilidad 46% Especificidad 66%
	Hill-Bone Scale	No especificado	α de Cronbach = 0,74-0,84
	Voils Measure of Extent and Reasons for Medication Non Adherence	7 días previos	El grado de adherencia se relaciona con la presión sistólica y diastólica
Inmunosupresión	Immunosuppressant Therapy Adherence Scale (ITAS)	No especificado	Asociación de la adherencia con niveles séricos de inmunosupresores
Salud mental	Brief Adherence Rating Scale (BARS)	Último mes	Sensibilidad 73% Especificidad 71%
Esclerosis múltiple	Multiple Sclerosis Treatment Adherence Questionnaire (MS-TAQ)	28 días anteriores	
Osteoporosis	Adherence Evaluation of Osteoporosis Treatment	No especificado	Puntuaciones entre 28-30 indican abandono de la medicación

Tabla 4 Ejemplos de cuestionarios utilizados para la medida de la adherencia. Adaptado de Ibarra Barrueta et al (159)

Registros de dispensación electrónicos

La utilización de los registros de dispensación es una práctica muy extendida para la medida de la adherencia ya que es un método económico y sencillo.

Este método se basa en la asunción de que, toda la medicación dispensada es administrada por el paciente, con lo que no es posible detectar la adherencia cualitativa.

Otra limitación asociada a este método es que solo es aplicable a aquellos medicamentos cuya dispensación se haga de forma centralizada, como por ejemplo los medicamentos de dispensación hospitalaria.

Recuento de la medicación

Este método se basa en el recuento del número de dosis tomadas por el paciente entre dos citas médicas. La comparación de las unidades sobrantes con la de unidades dispensadas permite calcular la tasa de adherencia. Es un método sencillo de llevar a cabo, objetivo y barato pero presenta ciertas limitaciones.

Este método requiere colaboración del paciente y puede ser manipulado por éste. Además, este método consume mucho tiempo y puede ser complicado de implementar en la práctica clínica.

Por otro lado, la adherencia medida con este método puede ser fácilmente sobreestimada, sobre todo en patologías crónicas en las cuales el paciente suele recoger la medicación un tiempo antes de agotar la dispensada en la visita anterior.

Este método presenta mayor sensibilidad que otros métodos subjetivos y se ha considerado como método de referencia, pero ha sido sustituido por los dispositivos electrónicos como “*gold standard*” para la validación de los métodos de medida de la adherencia (161).

Sistemas electrónicos

Los sistemas electrónicos son dispositivos incorporados en el empaquetado de los medicamentos que registran la apertura de los envases. Dentro de estos, el *medication event monitoring system* (MEMS) (figura 12) es el más utilizado. Este sistema se basa

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

en el registro del momento de la apertura del envase y que esta apertura se relaciona con la toma de la dosis. Es un método objetivo y fiable de medida y se considera el patrón para la validación de otros métodos.

El principal inconveniente de este método es el elevado coste que supone acondicionar la medicación al dispositivo electrónico, lo que hace que el método quede relegado fundamentalmente al campo de la investigación. Por otro lado, el dispositivo puede ser manipulado intencionadamente por el paciente, haciendo que la apertura del envase no se corresponda con la toma de medicación (163).



Figura 12 Dispositivo electrónico para monitorización de la adherencia (MEMS)

En la tabla 5 se presenta un resumen de los métodos de medida de la adherencia y sus principales ventajas y limitaciones.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

		Ventajas	Desventajas
Métodos directos	Medida de las concentraciones de fármaco en fluidos biológicos (sangre, orina)	<ul style="list-style-type: none"> Las concentraciones plasmáticas determinan directamente la respuesta. Permite detectar o prevenir la toxicidad por fármacos. Ventaja en población con farmacocinética alterada (embarazo, disfunción hepática, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> Caro e invasivo Los niveles pueden estar disminuidos por otras razones distintas a la no adherencia (por ejemplo, interacciones) Información sobre adherencia reciente No está estandarizada la recogida ni la interpretación
Métodos indirectos	Registros de dispensación de farmacia	<ul style="list-style-type: none"> Datos fáciles de obtener para dispensaciones centralizadas Correlación moderada con resultados 	<ul style="list-style-type: none"> Sobrestimación No mide la frecuencia horaria Asume que la recogida de medicación equivale a adherencia No diferencia tipos de adherencia (olvidos puntuales, interrupciones, etc.) No es útil si la dispensación se realiza de forma Automática
	Recuento de medicación	<ul style="list-style-type: none"> Bajo coste Correlación moderada con resultados 	<ul style="list-style-type: none"> Requiere mucho tiempo Sobrestimación Necesidad de colaboración del paciente Asume que el paciente no acumula medicación
	MEMS/ dispositivos electrónicos	<ul style="list-style-type: none"> Buena correlación con resultados virológicos Análisis de dosis y frecuencia de administración Patrones de adherencia en el tiempo 	<ul style="list-style-type: none"> Muy caro No disponible en muchos centros Infraestimación Vulnerable a fallos tecnológicos
	Cuestionario/ adherencia autorreferida	<ul style="list-style-type: none"> Bajo coste Fácil de implementar Correlación moderada con resultados Permite investigar los motivos de la no adherencia Mide la adherencia cualitativa 	<ul style="list-style-type: none"> Muchos cuestionarios, poco estandarizado Sobrestimación de la adherencia Sensibilidad baja Información de la adherencia reciente (4 días, 30 días, etc.)

Tabla 5 Clasificación de los métodos de medida de la adherencia, adaptado de Ibarra Barrueta et al (159)

ADHERENCIA EN LA EM

Al tratarse de una enfermedad crónica, el mantenimiento de la adherencia en los pacientes de EM durante todo el tratamiento puede ser difícil.

Los estudios realizados para estimar la adherencia en esta población arrojan resultados dispares que oscilan entre el 40%-88% (164).

Las consecuencias de la falta de adherencia en la EM no son completamente conocidas, pero parece claro que aquellos pacientes con mejor cumplimiento obtienen mejores resultados terapéuticos. La adherencia al tratamiento en la EM se ha relacionado con un menor riesgo de sufrir un brote de la enfermedad (164). Además, los pacientes poco adherentes refieren peores resultados en calidad de vida y en algunos aspectos neuropsicológicos que aquellos pacientes con mejor cumplimiento (165). Con respecto al consumo de recursos, la adherencia también se ha relacionado con una menor tasa de hospitalización y menores visitas a urgencias por causa de la EM (166).

En otras enfermedades crónicas, se ha descrito que la baja adherencia puede estar relacionada con la progresión de la enfermedad. Así por ejemplo, en los pacientes con medicación antihipertensiva, un bajo cumplimiento terapéutico se relaciona con una mayor mortalidad por cardiopatía isquémica, hemorragia cerebral o ictus (167). En el caso de la EM, la falta de cumplimiento no se ha visto relacionado con la progresión de la enfermedad (168).

PERSISTENCIA

DEFINICIÓN

La persistencia al tratamiento es otro de los conceptos utilizados para estudiar el comportamiento de los pacientes sobre su medicación y que complementa a la adherencia. Este término se refiere al acto de continuar el tratamiento durante el periodo de tiempo en el que está prescrito y puede definirse como el tiempo transcurrido desde el inicio hasta la discontinuación de la terapia (169).

PERSISTENCIA EN LA EM

Las tasas de persistencia a los FAMEs encontradas en los ensayos clínicos oscilan entre el 90-97% (86–88,98), pero estos resultados no han sido reproducibles en los estudios post-marketing, obteniéndose tasas de persistencia entre 78,5-90% el primer año, que caen hasta un 59-72% entre el tercer y quinto año (82,170–172) principalmente debido a los efectos secundarios y la falta de efectividad de las terapias. Existen diversos estudios sobre la persistencia en el tratamiento con FAMEs.

Un estudio prospectivo canadiense (173) analizó la persistencia a lo largo de 18 años en una cohorte de 1.407 pacientes tratados con FAMEs inyectables (AG e IFN). El tiempo medio hasta la discontinuación para todas las terapias fue de 11,1 años, 8,6 años para la primera línea. El “gap” definido como punto de corte para definir la discontinuación fue de 60 días, pero no se encontraron diferencias significativas al hacer el análisis con 30 y 90 días. La persistencia en el tratamiento fue mayor en el grupo de pacientes tratados con AG frente a los tratados con IFN y no se encontraron diferencias por fármaco dentro del grupo de los IFN. La principal causa de discontinuación, en un 48% de los casos, fue la intolerancia.

En un estudio prospectivo (174) en el que se analizó la persistencia a los 6,12 y 18 meses tras el inicio de la terapia se encontró que, en todos los periodos analizados, los pacientes tratados con AG fueron los que menor porcentaje de cambio de terapia presentaron. Con respecto al porcentaje de discontinuaciones, los pacientes tratados

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

con AG e IFN β -1a sc presentaron menores tasas de discontinuación. Las tasas globales de cambio de terapia a los 6,12 y 18 meses fueron 5,5%, 9% y 11,2% y las tasas de discontinuación 13,1%, 26% y 39%. El “gap” considerado en este estudio fue de 90 días.

En el análisis retrospectivo de Correia et al (175) se concluyó que un 16,34% pacientes discontinuaron la terapia al 1 año, y un 50,3% al final del periodo de estudio (6,07 \pm 3,98 años), con un tiempo medio hasta discontinuación 39,8 \pm 35,73 meses. Realizando el análisis por fármacos, la menor tasa de persistencia al año se encuentra en el grupo tratado con IFN β -1a 22 μ g sc (69,64%), pero no se observan diferencias entre las terapias al final del periodo de observación. La causa principal de discontinuación en este estudio (64,2%) fue la falta de eficacia. En este estudio no hay “gap” definido.

Un reciente estudio español (176) retrospectivo, encontró que la mediana de persistencia en tratamiento con terapias inyectables de primera línea fue de 1.349 días (95% CI 1.017,4 – 1.680,6). El porcentaje de discontinuación al final de la observación (enero 1999-mayo 2015) fue de un 55,8%. La terapia con mayor tiempo de persistencia fue el IFN β -1a IM (1.720 días; 95%CI 1.196-2.243) y el IFN β -1a sc fue el fármaco con mayor tasa de discontinuación comparado con el IFN β -1a IM (HR=1,7; 95%CI 1,02-2,72). Principal razón para discontinuación del tratamiento fue la falta de eficacia (24.6%). En este caso, el “gap” definido por los investigadores fue de 1,5 veces el periodo dispensado.

Con respecto a las terapias orales, algunos estudios dan resultados favorables con respecto a la persistencia a la terapia con fingolimod en comparación con fármacos parenterales(177) y orales(178).

La falta de estandarización con respecto a los criterios de medida de la persistencia hace que estos resultados deban tomarse con precaución y sean difícilmente comparables entre sí.

CONDICIONANTES DE LA ADHERENCIA Y LA PERSISTENCIA EN LA EM

La OMS cuantifica que la adherencia a los tratamientos crónicos se sitúa en torno al 50% (156). En España, algunos estudios realizados en patologías crónicas y pacientes polimedificados, dan cifras muy similares (179,180).

La falta de adherencia trae aparejadas consecuencias clínicas y económicas importantes.

Las consecuencias clínicas asociadas a la falta de adherencia principalmente se resumen en una baja efectividad del tratamiento, aumentando la morbimortalidad, la posibilidad de recaídas y complicaciones secundarias a la enfermedad de base y, expresándose finalmente como una disminución en la esperanza y calidad de vida de estos pacientes. Además, se dificulta la evaluación correcta de los resultados terapéuticos.

Con respecto a las consecuencias económicas, se ha estimado que la falta de adherencia en España tiene asociados unos costes que ascienden a 10.500 millones de euros y unas 10.000 muertes evitables (181). Estos costes derivan de las hospitalizaciones por empeoramiento o reagudización de la patología de base, las visitas a urgencias y el consumo de otros medicamentos.

Clasificación de la falta de adherencia

Existen descritas diversas maneras de clasificar la falta de adherencia al tratamiento.

Por un lado, una manera de clasificar la adherencia es teniendo en cuenta la intencionalidad del paciente. De este modo, podemos diferenciar:

- *Falta de adherencia intencional*: es un proceso en el que el paciente, de forma voluntaria decide no seguir las recomendaciones médicas o el tratamiento pautado basándose en una decisión racional en el que evalúa los pros y los contras.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

- *Falta de adherencia no intencional*: se refiere a conductas no planeadas por el paciente que resultan en una falta de cumplimiento del tratamiento o las recomendaciones. Está relacionada con la complejidad del tratamiento, la falta de conocimiento sobre el uso de la medicación o la falta de conocimiento sobre la enfermedad.

Según un estudio de Gadkari y McHorney (182), ambos tipos de falta de adherencia se ven influenciados por las creencias del paciente sobre la medicación.

En otra de las clasificaciones, la falta de adherencia se diferencia en:

- *Primaria*: si se produce tras la prescripción de la medicación, el paciente ni siquiera acude a recoger el tratamiento pautado.
- *Secundaria*: se produce tras la recogida de la medicación. Esta falta de adherencia secundaria puede manifestarse como:
 - Toma de dosis incorrecta.
 - Horario incorrecto.
 - Olvidos de dosis o aumentos de frecuencia.
 - Suspensión prematura del tratamiento.

Para analizar de una forma correcta la adherencia del paciente, también deberemos tener en cuenta la diferencia entre *adherencia cuantitativa*, que es el porcentaje de dosis prescrita que el paciente toma, y la *adherencia cualitativa*, que hace referencia a la calidad de las tomas de medicación (horario correcto, en ayunas o con comida, junto a comidas ricas en grasa, separado de otros medicamentos, etc...).

Factores influyentes

La falta de adherencia es un problema multifactorial y complejo. Algunos de los factores identificados como influyentes en la falta de adherencia son (156):

- Factores relacionados con el paciente.
- Factores relacionados con los sistemas de salud y con los equipos sanitarios que atienden a paciente.
- Las características de la enfermedad.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

- Las características de los tratamientos.

Estos factores, a su vez, pueden ser no modificables, como las características demográficas del paciente (sexo, edad...) y modificables. Es sobre estos últimos sobre los que debemos actuar.

Factores relacionados con el paciente

Dentro de estos factores encontramos el sexo, la edad, la situación económica y laboral, la raza, el nivel cultural o el apoyo familiar.

Con respecto a la edad, se ha observado en algunos estudios que la baja adherencia a distintas terapias suele ser más acusada entre los pacientes jóvenes (183), como por ejemplo en hipertensos (184) o en pacientes con infección por hepatitis B (185).

En relación con el sexo, parece que las mujeres presentan unas tasas de adherencia superiores a los hombres. Además, suelen hacerse responsables tanto de su tratamiento como del de el resto del entorno familiar (183).

Algunos autores han descrito que la raza es un factor predictor de la adherencia (186). Las creencias culturales asociadas a la etnia parecen ser la causa subyacente a estas diferencias raciales en cuanto a adherencia.

En la encuesta sobre adherencia terapéutica llevada a cabo en España (183), el nivel formativo parece tener cierta influencia sobre a adherencia al tratamiento. Pese a que pudiera parecer contradictorio, se han relacionado niveles de formación más altos con tasas más bajas de adherencia. En este mismo estudio, el apoyo familiar también parece estar asociado a una mejor adherencia a los tratamientos.

Por último, la situación laboral de los pacientes parece influir ya que se ha observado que los pensionistas retiran más medicación prescrita en las oficinas de farmacia que aquellos laboralmente activos. El desempleo también se ha identificado como factor de riesgo, asociado a una baja adherencia terapéutica (187,188).

Factores relacionados con la enfermedad

Características como la presencia o no de síntomas, la duración, la aceptación de la enfermedad, el conocimiento de la misma o las expectativas con respecto al resultado de la terapia son factores que influyen en la adherencia al tratamiento.

El incumplimiento del tratamiento en las enfermedades crónicas y asintomáticas es mayor que en las patologías agudas. La ausencia de síntomas parece, en parte, explicar este hecho (184). También se han observado mejores tasas de adherencia cuanto mayor es la aceptación del proceso.

Las comorbilidades también pueden ser factores influyentes en la adherencia al tratamiento. La ansiedad, el estrés, los problemas cognitivos y otros trastornos psiquiátricos parecen tener relación con el bajo cumplimiento terapéutico, sobre todo en tratamientos crónicos (189). Algunos autores encuentran asociación entre trastornos del sueño y tasas de adherencia menores (190).

Factores relacionados con el sistema sanitario y el equipo asistencial

Una buena relación entre el profesional sanitario y el paciente puede mejorar la adherencia de éstos al tratamiento. La confianza entre el profesional y el paciente, la continuidad asistencial o la facilidad en el acceso a la dispensación de la medicación parecen tener impacto en el cumplimiento terapéutico.

Es importante señalar que la implicación de otros profesionales sanitarios en el refuerzo de la adherencia o en la detección de problemas de cumplimiento, así como una consistencia entre las indicaciones recibidas por distintos niveles asistenciales y diferentes profesionales, son elementos clave para obtener tasas óptimas de adherencia (191).

La mejora de la comunicación médico-paciente es esencial en este sentido. El profesional sanitario debe ser capaz de transmitir de una manera adecuada información sobre la enfermedad del paciente y su gravedad, la necesidad de tratamiento y el objetivo de éste, la forma de administración, pauta posológica y duración y los posibles efectos adversos y cómo manejarlos. Por su parte, el

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

profesional sanitario debe ser capaz de permitir al paciente expresar sus dudas e ideas sobre el tratamiento y la enfermedad.

Factores relacionados con el tratamiento

Estos factores hacen referencia al número de medicamentos prescritos, su modo de administración, la pauta posológica o los efectos adversos.

La naturaleza del tratamiento, sobre todo en aquellos casos en los que implica una modificación de hábitos de vida (dieta, ejercicio, etc...), suelen tener una peor aceptación entre los pacientes frente a la toma de medicamentos, ya que esto último es percibido como más fácil de seguir (184).

La contribución de la complejidad de la terapia a la falta de adherencia, ha sido un factor ampliamente estudiado. Un mayor número de medicamentos prescritos así como pautas posológicas complejas o un elevado número de administraciones, se cree que pueden contribuir a menores tasas de adherencia. Los resultados obtenidos en distintos estudios son contradictorios (184). Lo que sí parece claro es que una simplificación del régimen terapéutico, se traduce en una mejora significativa de la adherencia (192,193).

El olvido es otra de las barreras al cumplimiento bien descritas por los pacientes. La asociación del tratamiento con episodios de la rutina diaria puede facilitar el cumplimiento.

La presencia de efectos adversos suele ser también uno de los motivos enumerados por los pacientes como causa del abandono del tratamiento, aunque en la práctica no es una causa tan primordial como se aduce. Sí lo son, sin embargo, las creencias de los propios pacientes sobre la eficacia de la terapia (194), o sobre la capacidad del tratamiento de provocar efectos adversos o la interferencia del tratamiento en los hábitos y costumbres del paciente (195).

En la tabla 6 se resumen las principales causas identificadas de la falta de adherencia.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Factores	Causas
Factores relacionados con el paciente	Edad Raza Bajo nivel educativo Falta de apoyo familiar o social
Factores relacionados con la enfermedad	Ausencia/presencia de síntomas Cronicidad Aceptación del diagnóstico Comorbilidades: ansiedad, depresión u otros trastornos psiquiátricos/psicológicos
Factores relacionados con el tratamiento	Número de medicamentos pautados/número de comprimidos diarios Vía de administración Número de administraciones diarias Olvidos Interferencia con los hábitos y costumbres del paciente
Factores relacionados con el sistema sanitario y el equipo asistencial	Relación médico-paciente Implicación del equipo multidisciplinar Falta de concordancia en las prescripciones/recomendaciones de los profesionales sanitarios implicados. Falta de recursos del sistema

Tabla 6 Factores relacionados con la falta de adherencia

Factores condicionantes en la EM

En general, los factores condicionantes de la adherencia y la persistencia al tratamiento en la EM no son muy diferentes a los que afectan a otras enfermedades crónicas.

La principal causa de abandono del tratamiento encontrada por algunos autores es la falta de eficacia percibida (172,196). Esta percepción viene condicionada por la limitada eficacia de los tratamientos y por la propia naturaleza progresiva de la enfermedad.

La EDSS al inicio del tratamiento también ha resultado ser un factor pronóstico de la discontinuación y baja adherencia (196,197). Por un lado, los pacientes con un mayor acúmulo de discapacidad pueden percibir el tratamiento como menos eficaz; por otro, una baja discapacidad, hace que los pacientes no perciban la necesidad de utilizar la terapia prescrita.

La depresión y el estrés se han identificado como factores predictores de una baja adherencia al tratamiento. Los pacientes con depresión concomitante son un 50% menos adherentes que los pacientes sin depresión (OR=0,55; 95%IC: 0,42-0,74). Los pacientes en tratamiento para la depresión tienen mayores probabilidades de alcanzar tasas de adherencia medidas como TPM y PDC por encima del 80% (OR= 2,16; 95%CI: 1,07-4,39)(198).

Una de las causas de incumplimiento que se reporta con mayor frecuencia es el olvido de la medicación (165,199,200). En este sentido es importante tener en cuenta que la EM es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a la función cognitiva.

Existen diversos motivos por los cuales los tratamientos inyectables pueden limitar la adherencia al tratamiento, tales como la fobia a las agujas, los síntomas pseudogripales o las reacciones en el lugar de inyección, lo que puede llevar a pensar que los tratamientos orales en la EM facilitan el cumplimiento. Algunos estudios recientes no han encontrado resultados positivos en este sentido (201), lo que hace

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

plantear que, más allá de la vía de administración, el factor que puede estar relacionado con la adherencia es la frecuencia de administración.

En algunos estudios, la edad ha resultado ser un factor con una asociación negativa con la adherencia (201,202).

INTERVENCIONES PARA LA MEJORA DE LA ADHERENCIA

Antes de desarrollar cualquier intervención para mejorar el cumplimiento, hay una serie de premisas a tener en cuenta:

- Se debe apoyar al paciente y no juzgarle ni culpabilizarle de la falta de adherencia. El paciente solo es uno de los muchos actores implicados en el proceso.
- Las intervenciones deben ser individualizadas. Hay que conocer las características de cada paciente, las causas de incumplimiento y de esta manera plantear una intervención adaptada a sus circunstancias y dificultades. No existe una única intervención que pueda servir para todos los pacientes.
- Se deben generar vínculos de confianza suficiente entre el paciente y el profesional. De esta forma el paciente será capaz de expresar sus dudas, preocupaciones y dificultades con mayor facilidad.
- Aceptar el principio de autonomía del paciente. Tras el abordaje del problema y el planteamiento de la intervención, el paciente puede decidir no tomar su medicación aunque el profesional sanitario no esté de acuerdo con ello.
- La toma de decisiones ha de ser compartida. Si las estrategias son asumidas por el paciente como propias, se obtiene una mejor consecución de los objetivos.
- La coordinación del equipo asistencial es esencial para detectar los problemas relacionados con el cumplimiento y mejorar la adherencia.
- Los beneficios de las intervenciones disminuyen con el tiempo. Hay que desterrar la idea de que una intervención puntual en un momento determinado será eficaz para siempre. La adherencia es dinámica y va cambiando desde el inicio del tratamiento.
- Tener en cuenta que las intervenciones para la mejora de la adherencia son siempre beneficiosas, pero su efectividad se reduce de forma notable con el aumento de la calidad del estándar de cuidado.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Hay que considerar además que las estrategias que combinan varios tipos de intervenciones conseguirán mejores resultados ya que al estar dirigidas a varias barreras es probable que el resultado sea más significativo.

Podemos encontrar publicados ejemplos de cómo este tipo de intervenciones mejoran la adherencia en poblaciones seleccionadas:

- Morgado et al (203) en un estudio realizado en Portugal con 197 pacientes hipertensos compararon la adherencia entre un grupo de pacientes que recibieron *counselling* por un farmacéutico hospitalario o el cuidado habitual. El farmacéutico era el encargado de entrevistar a los pacientes, evaluar los problemas de control de su presión arterial, se aconsejó a los médicos sobre cambios en el tratamiento y se proporcionó a los pacientes material educativo sobre su enfermedad y el tratamiento. Se observó una mejora en la adherencia al mes 9, medida a través del cuestionario de Morisky Green y se observó un incremento en el número de pacientes con la tensión arterial controlada.
- En un estudio realizado sobre 538 pacientes que iniciaban tratamiento antirretroviral (204) aleatorizados a recibir recordatorios a través del móvil o al cuidado habitual, se observó un aumento de los pacientes con una adherencia autorreferida superior al 95% en el grupo de intervención frente al grupo control, así como un aumento de pacientes con supresión de la carga viral. La intervención estaba constituida por un aviso telefónico una vez a la semana en el que se preguntaba al paciente qué tal se encontraba. Si el paciente en 48h no había respondido o indicaban algún problema, se realizaba una llamada telefónica por parte del médico.

Se pueden clasificar las estrategias para la mejora de la adherencia en las siguientes categorías, en consonancia con lo publicado por otros autores (205–207).

INTERVENCIONES BASADAS EN LA INFORMACIÓN/EDUCACIÓN AL PACIENTE

Este tipo de intervenciones se basan en la idea de que el paciente que conoce su enfermedad y comprende su tratamiento se encuentra más empoderado y es más probable que sea adherente.

En este tipo de intervenciones, no solo es importante la información sobre el tratamiento, sino la educación sobre su enfermedad y los problemas que puede acarrear el incumplimiento. También es importante instruir al paciente sobre los posibles efectos adversos del tratamiento, como identificarlos de forma precoz y cómo manejarlos. El hecho de que el paciente conozca que existen efectos transitorios de gravedad leve o moderada puede favorecer la adherencia al tratamiento. Es importante destacar que al comunicar las reacciones adversas hay que adecuar la información al nivel sociocultural del paciente y evitar el alarmismo.

La información proporcionada a los pacientes puede hacerse por diferentes medios: trípticos, carteles, entrevista individual, webs, material audiovisual, etc... Lo que sí es importante es que esta información se proporcione siempre de manera oral y escrita. Además, se debe proporcionar al paciente un teléfono de contacto para que pueda resolver las dudas que pudieran surgir posteriormente.

INTERVENCIONES COMPORTAMENTALES

Este tipo de intervención busca modificar o reforzar el comportamiento del paciente para participar en su propio cuidado. Dentro de este tipo de intervenciones podemos diferenciar varios tipos.

ENTREVISTA MOTIVACIONAL

La entrevista motivacional es un enfoque de asesoramiento centrado en el paciente con el objetivo de provocar un cambio de comportamiento al ayudar al paciente a explorar y resolver la ambivalencia (208). En ella, el profesional sanitario se posiciona como “facilitador”, ayudando al paciente a reflexionar sobre su comportamiento. De este modo, el cambio surge de la reflexión del propio paciente.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Este tipo de intervención se desarrolló en un principio para el tratamiento de las adicciones, pero posteriormente se han utilizado en otras situaciones en las que se requiere un cambio de comportamiento como la promoción de hábitos de vida saludables o la disminución de comportamientos de riesgo (209).

El cambio de comportamiento es un proceso circular que consta de diferentes etapas que no funcionan en un único sentido. Estas etapas se esquematizan en la figura 13.



Figura 13 Etapas del proceso de cambio

El hecho de que se trate de un proceso circular, hace que debamos tener en cuenta que una persona puede girar varias veces sobre una de las etapas hasta conseguir su objetivo y que tengamos que asumir que la recaída es posible. Las características y objetivos de cada etapa se han resumido en la tabla 7.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Etapa	Características	Objetivo	Conducta en esta etapa
Precontemplación	La persona no considera que tenga un problema y necesite introducir un cambio en su vida	Que reconozca el problema y comience a considerar la probabilidad de cambiar	<ul style="list-style-type: none"> - Fortalecer la relación. - Indagar en las percepciones del paciente sobre su comportamiento, los posibles beneficios y los costes del cambio. - Desarrollar las discrepancias - Proporcionar información si el paciente lo desea.
Contemplación	Se siente ambivalente; aunque es consciente del problema, no considera que tenga suficientes motivos como para cambiar	Motivar la preparación para la acción	<ul style="list-style-type: none"> - Ayudar al paciente a resolver su ambivalencia y a realizar un balance de sus decisiones sopesando las ventajas y desventajas. - Ofrecer ayuda para realizar el cambio.
Preparación	La persona está motivada hacia el cambio. Esto supone un «periodo ventana» para fomentar la introducción en el proceso terapéutico o en la siguiente fase. En este punto, debemos orientarlo y aconsejarlo sobre sus opciones terapéuticas para que inicie el cambio.	Apoyar la planificación e inicio de la acción.	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar un plan específico para el cambio. - Fomentar el apoyo social. - Explorar las expectativas y miedos del paciente. - Educar sobre las dificultades a las que deberá enfrentarse y planificar estrategias para hacerlo.
Acción	La persona se implica en acciones que la llevarán al cambio, por lo que el objetivo es cambiar el problema que se desea resolver.	Fomentar el mantenimiento del cambio.	<ul style="list-style-type: none"> - Apoyar al paciente mediante la afirmación de su decisión. - Prevención de recaídas: ayudar a identificar situaciones de riesgo y proporcionar estrategias para enfrentarse a ellas.
Mantenimiento	Se intenta que el cambio se mantenga en el tiempo y prevenir recaídas.	Ayudar a evitar recaídas	<ul style="list-style-type: none"> - Prevención de recaídas - Mantener el contacto de apoyo - Repasar con el paciente las estrategias a largo plazo.

Tabla 7 Etapas del cambio y conductas en cada etapa. Adaptado de Martin Conde et al. (210)

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Los principios sobre los que se basa la entrevista motivacional son los siguientes(211):

- **Expresar empatía:** la escucha empática es el principio fundamental que asegura que el facilitador entiende y acepta las necesidades y aspiraciones del paciente y respeta su ambivalencia. La escucha reflexiva permite devolver al paciente los conceptos que éste ha intentado transmitir.
- **“Rodar” con la resistencia:** este principio resalta la necesidad de evitar las conversaciones no productivas. Evitar enfrentarse a sus declaraciones es el paso inicial. Se debe intentar actuar con empatía, no emitir juicios e intentar clarificar lo que el paciente trata de transmitir.
- **Apoyar la autoeficacia:** La autoeficacia es un buen predictor de éxito del proceso. El facilitador debe creer en la capacidad de cambio del paciente y transmitirsele, de manera que el cambio surja se su propia idea. También se debe fortalecer la idea de que esa capacidad de cambio es posible.
- **Desarrollar las discrepancias:** la discrepancia del paciente entre donde se encuentra y donde le gustaría encontrarse ejerce de catalizador para el cambio. Se intenta incrementar el conflicto entre sus creencias y la conducta actual de modo que sea el propio paciente el que exprese sus motivos para el cambio.

INTEGRACIÓN CON LOS HÁBITOS DEL PACIENTE

Una de las intervenciones comportamentales más sencillas de realizar es la asociación de la toma de medicación con alguna de las actividades del día a día del paciente. De este modo, lo que se pretende es crear en el paciente una rutina en la toma de medicación. Una dificultad para la adopción de este tipo de intervenciones puede ser la complejidad del régimen terapéutico.

Este modelo de intervención puede resultar muy útil cuando el motivo del incumplimiento se deba a olvidos en la toma de la medicación.

SISTEMA DE RECOMPENSAS

Este sistema se utiliza para reconocer los esfuerzos realizados por el paciente para mejorar la adherencia. La recompensa a este esfuerzo puede traducirse, en nuestro medio, en un menor número de visitas a la farmacia o al médico en caso de que el cumplimiento fuera el adecuado.

INTERVENCIONES BASADAS EN EL *FEEDBACK* AL PACIENTE

Feedback al paciente sobre su adherencia

Con este modelo de intervención lo que se pretende es hacer partícipe al paciente de su cumplimiento y establecer un diálogo entre el paciente y el profesional sanitario con el que se permita la reflexión y el planteamiento de medidas.

La recogida de los datos de adherencia puede hacerse de distintos modos: uso de monitores electrónicos, datos de recogida de medicación mediante los registros de farmacia, uso de aplicaciones en las que le paciente registra la toma de medicación, etc...

Feedback al paciente sobre algún aspecto de su enfermedad

Con este tipo de intervenciones, lo que se pretende es hacer partícipe al paciente del control de su enfermedad. Algunos ejemplos pueden ser la medición de la presión arterial, los registros de glucosa en pacientes diabéticos, la recogida del peso o los monitores de actividad física.

Estos datos se pueden compartir con el profesional sanitario para informar sobre su estado de salud y poder tomar las medidas de corrección adecuadas en caso de que sea necesario.

INTERVENCIONES BASADAS EN LA SIMPLIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

El aumento de complejidad de un tratamiento es de suponer que haga aumentar la dificultad para el correcto cumplimiento del tratamiento. Por este motivo, una simplificación de los regímenes de tratamiento podría constituir una buena estrategia para el incremento de la adherencia.

La utilización de formulaciones de liberación modificada que permitan la administración una o dos veces al día, la utilización de formulaciones que contengan más de un principio activo para disminuir el número de comprimidos diarios a administrar pueden ser algunas de las estrategias a utilizar en estas intervenciones.

Por otro lado, revisar y suspender medicación innecesaria en pacientes crónicos y polimedicados también puede considerarse una estrategia de simplificación que mejoraría la adherencia. Este tipo de intervención puede ser especialmente útil y beneficiosa en la población anciana.

INTERVENCIONES SOCIOPSICOAFECTIVAS

Este modelo de intervención se basa en utilizar estrategias de soporte social para reforzar el cumplimiento terapéutico. Puede tratarse de sesiones grupales o *counselling* familiar.

Un ejemplo de este tipo de intervenciones lo tenemos en un estudio llevado a cabo con adolescentes con diabetes mal controlada (212). En él se incluyeron 146 adolescentes sobre los que se realizó una intervención en la que se implicó a los familiares. Esta intervención se llevó a cabo durante 5,6 meses. La intervención consistió en el contacto con la familia u otra persona allegada o ambas, como mínimo dos veces a la semana. Los resultados obtenidos en este grupo se compararon con un grupo control en el que se realizó soporte telefónico semanal durante 5 meses. Se observó una mejoría en los datos de cumplimiento del grupo de intervención referidos por los familiares pero no por los adolescentes. Las mejoras en los valores de hemoglobina glicada (HbA1c) en el grupo de intervención fueron modestos (HbA1c: -

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

74%; IC95%: -1,48 a -0,01 a 12 meses). También habría que plantear el coste-efectividad de una intervención tan intensiva dados los resultados observados.

Otro ejemplo de este tipo de intervención lo tenemos en el estudio de Farooq et al (213) en el que se aleatorizaron 110 pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicoafectivos a recibir tratamiento supervisado por familiares o al cuidado habitual. Los familiares debían vivir con el paciente y se les proporcionó información sobre el tratamiento, la enfermedad, los efectos adversos y la importancia del adecuado cumplimiento de la terapia. Además, a los pacientes incluidos en el grupo de intervención se les facilitó de forma gratuita el tratamiento, mientras q el grupo control tuvo que ocuparse de conseguir la medicación de la forma habitual. Se midió la adherencia mediante cuestionario y recuento de medicación. Se observaron mejoras de cumplimiento a los 3 y 12 meses. Habría que plantear si el hecho de suministrar de forma gratuita la medicación en el grupo de intervención podría haber tenido efecto positivo en el grupo.

RESULTADOS COMUNICADOS POR EL PACIENTE EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Los resultados directamente comunicados por el paciente (Patient-Reported Outcomes, PROs) se definen como aquellos con los que el paciente, de forma directa, expresa su experiencia con el tratamiento y la enfermedad. Es importante resaltar la idea de que este tipo de resultados no están sometidos a interpretación del clínico. Los PROs son indicadores únicos del impacto de la enfermedad en el paciente, ayudando a su empoderamiento. También deben ser considerados como una herramienta de comunicación médico-paciente, útil en la interpretación de la eficacia del tratamiento y los resultados clínicos y, por tanto, en la toma de decisiones (214).

El término general PRO engloba valoraciones uni y multidimensionales de síntomas, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), estado de salud cumplimiento terapéutico y satisfacción con el tratamiento (215). Podemos dividir los PROs en:

- **Genéricos:** este tipo de medidas pueden aplicarse tanto a población sana como poblaciones concretas. Son útiles para realizar comparaciones cruzadas de enfermedades, así como para los análisis de coste/efectividad y en los estudios de asignación de recursos. Dentro de estos PROs genéricos, algunos de los más utilizados en EM son:
 - Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36).
 - Sickness Impact Profile (SIP)
 - Health Utility Index (HUI), en alguna de sus versiones.
 - Quality of Well-Being Scale (QWBS)
 - Life Satisfaction Questionnaire (LSQ)

- **Dirigidos:** son aquellos que están diseñados para poblaciones con alguna patología específica, algunos dominios concretos, como los dirigidos a medir la depresión o la fatiga, o intervenciones. Estas medidas son más sensibles que las anteriores ante cambios en el estado de salud o en la funcionalidad de los pacientes. Algunos ejemplos de estas medidas en EM se exponen en la tabla 8.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Medida	Dominios evaluados
Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQoL-54)	Función física, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, estado emocional y salud mental, descanso, preocupación por la salud, función sexual, actividad cognitiva y calidad de vida en general.
Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS)	Movilidad, síntomas específicos, alteraciones emocionales, pensamiento, fatiga, aspectos sociales y familiares.
Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI)	Función física, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, estado emocional y salud mental, fatiga y problemas urinarios.
Multiple Sclerosis International Quality of Life Questionnaire (MuSIQoL)	Actividades de la vida diaria, bienestar psicológico, sintomatología, función social y familiar, relación con el sistema sanitario, vida sentimental/sexual, afrontamiento y rechazo.
Escala RAYS	Función física, dolor, función cognitiva, ansiedad, depresión, alteraciones del sueño, fatiga, función sexual, autoestima, relaciones sociales y familiares, actividad laboral y de tiempo libre.
Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29)	Función física, actividades diarias/laborales, alteraciones del sueño, salud mental, estado emocional, actividad social y de tiempo libre.
Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS)	Fatiga, movilidad, función social y estado emocional.
Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life (LMSQoL)	Función física, social y emocional.

Tabla 8 Medidas específicas para la evaluación de la calidad de vida en pacientes con EM. Adaptado de Olascoaga et al (216)

Siempre que sea posible se debe utilizar una combinación de PROs genéricos y específicos.

MEDIDAS DE UTILIDAD

Son un tipo especial de PROs que cubren distintos dominios, pero dan como resultado una puntuación resumen única. Este tipo de medidas son las que se utilizan para el cálculo de la supervivencia ajustada a calidad de vida, medida en años de vida ajustados a calidad de vida (AVAC).

Las medidas de utilidad generales más usadas incluyen el EQ-5D, Calidades de Bienestar y el Índice de Utilidades en Salud.

Al igual que ocurre con otros PROs, la sensibilidad de estas medidas generales es muy baja a los efectos del tratamiento o no llegan a explorar todas las dimensiones relevantes para una enfermedad concreta. Por eso, en este sentido también se han hecho esfuerzos por desarrollar medidas de utilidad específicas, como es el caso del cuestionario 15D o el Multiple Sclerosis Impact Scale-Eight Dimensions (217).

LOS PROs EN LA INVESTIGACION SOBRE LA EM

La implementación de los PROs en la investigación de la EM ha posibilitado que se incremente el conocimiento sobre cómo la EM y los tratamientos afectan a los pacientes.

Benito Leon et al (218) en su revisión sobre el impacto de la EM en la calidad de vida señalan que ya a principios de los años 90 se empieza a describir la importancia de esta enfermedad en la calidad de vida de los pacientes y cómo aquellas personas con EM presentan una peor CVRS que pacientes de otras patologías (219). En esta misma revisión se señala que, durante la década de los 90 el impacto de EM en investigación, principalmente se midió a través del EDSS. Es a partir de la década de los 2000 cuando comienzan a aparecer nuevos PROs en la investigación sobre la EM.

La mayoría de los ensayos fase III de los FAMEs aprobados para el tratamiento de la EM no incluyen medidas de CVRS. Algunos de los estudios fase III que han incluido estas medidas se resumen a continuación (217,220):

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

- NTZ: en los estudios AFFIRM y SENTINEL se incluye como objetivo terciario la medida de la CVRS a través del cuestionario SF-36. En el caso de estudio AFFIRM, el tratamiento con NTZ en monoterapia se asoció con mejoras significativas en los dominios Physical Component Score (PCS) y Mental Component Summary (MCS) del SF-36 tras dos años de tratamiento. En el estudio SENTINEL, en el que se compara el tratamiento con NTZ en combinación con IFN β -1a im frente a IFN β -1a im en monoterapia, también se observan mejoras significativas en el dominio PCS del grupo tratado con la combinación frente al grupo tratado en monoterapia con el IFN.
- peg IFN β -1a sc: en el estudio ADVANCE, en el que se comparaba la administración de peg IFN β -1a cada 2 semanas frente a peg IFN β -1a cada 4 semanas y frente a placebo, se compararon resultados obtenidos en la MSIS-29 para los tres grupos al inicio y a las 42 semanas de tratamiento (85,221). En el grupo placebo se observó un empeoramiento en los resultados de la subescala física del MSIS-29 a la semana 42 comparados con los resultados obtenidos al inicio del tratamiento. Este empeoramiento no se observó en ninguno de los grupos de tratamiento (222). Las diferencias encontradas entre grupos en la subescala física fueron inferiores al límite para poder ser consideradas como clínicamente significativas.
- Teriflunomida: en su ensayo pivotal TEMSO, se comparó la administración de teriflunomida en dos dosis (7mg y 14 mg) frente a placebo. El PRO medido en este estudio, fue el Fatigue Impact Scale (FIS). No se reportaron grandes cambios en esta escala en ninguno de los tres grupos comparados desde el inicio a la semana 108 de tratamiento, ni hubo diferencias significativas entre los grupos (115). En el estudio TOWER (116), además del FIS se incluyó el cuestionario SF-36. Al igual que en el TEMSO, se compararon tres grupos (placebo, teriflunomida 7mg, teriflunomida 14 mg). La duración del estudio fue de 48 semanas. No se observaron diferencias significativas en ninguno de los dominios (PCS, MCS) del SF-36 entre los datos al inicio y a las 48 semanas dentro de cada grupo. Solo se observaron diferencias entre grupos en el dominio MCS que favorecían al grupo de tratamiento con 14mg. Tampoco se

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

observaron variaciones significativas en los resultados del FIS desde los datos al inicio hasta el final del estudio. Al comparar los datos entre grupos se observan diferencias significativas del grupo de tratamiento con 14mg de teriflunomida frente a placebo con respecto a los datos de fatiga.

- Fingolimod: en el tercer ensayo pivotal para el fingolimod, el FREEDOMS II (140), se compararon eficacia y seguridad de las dosis de 0,5mg y 1,25 mg de fingolimod frente a placebo . Dentro de los objetivos secundarios se incluyeron las medidas de los PROs EQ-5D, PRIMUS y la subescala mental del FIS. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos para ninguno de los PROs.
- DMF: los efectos del DMF en los PRO se evaluaron en un análisis secundario de su estudio CONFIRM en el que se comparaban dos grupos de tratamiento con DMF (240mg 2 veces al día y 240mg 3 veces al día) frente a AG (118). En este análisis secundario se observó que al final del estudio, existían diferencias significativas en los dominios PCS y MCS en todos los grupos de tratamiento.
- Alemtuzumab: en los estudios CARE-MS I y CARE-MS II en los que se compara el tratamiento con alemtuzumab frente a IFN β 1a, se incluyeron medidas de FAMS, SF-36 y EQ-5D (110,111). En los tres casos se observan resultados favorables para el alemtuzumab.

Como se puede observar por los ejemplos anteriores, existe una gran variabilidad en cuanto a los PROs utilizados en los estudios. Esto hace que no se pueda obtener ninguna conclusión sobre el beneficio de un FAME sobre otro en relación a la CVRS.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Analizar la adherencia y persistencia al tratamiento modificador de la enfermedad en los pacientes con EM y la influencia de diversos factores sociodemográficos y clínicos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir la evolución temporal de los patrones de prescripción de fármacos para la EM.
- Evaluar la adherencia y persistencia al tratamiento según línea de tratamiento, fármaco, vía de administración, edad al diagnóstico, edad al inicio de la línea y grado de discapacidad, frecuencia de dispensación y frecuencia de administración.
- Evaluar la evolución de la adherencia con el tiempo en tratamiento.
- Analizar la persistencia al tratamiento en primera línea en función del tiempo al diagnóstico.
- Realizar un análisis de sensibilidad según el gap considerado para la definición de persistencia y la idoneidad del gap seleccionado.
- Determinar la influencia de los factores neuropsicológicos, la ansiedad y la depresión en la adherencia y la persistencia.
- Evaluar el impacto de la calidad de vida en la adherencia y persistencia al tratamiento.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

ÁMBITO ESPACIAL

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario de Getafe (Madrid).

El hospital cuenta con 550 camas para pacientes ingresados y está considerado como un hospital de tercer nivel.

El Servicio de Farmacia del Hospital, ubicado en la planta baja del edificio, cuenta con área de dispensación a pacientes externos, desde la que se dispensa medicación de Uso Hospitalario y Diagnóstico Hospitalario para diversos tipos de pacientes, entre los que se cuentan los pacientes diagnosticados de EM. El área de dispensación a pacientes externos cuenta con tres consultas: una de ellas atendida por un auxiliar o técnico de farmacia en la que se dispensan aquellos tratamientos de pacientes no oncológicos que no tengan modificaciones en el tratamiento habitual; otra de ellas atendida por farmacéutico en la que se atiende, entre otros, a aquellos pacientes de patologías no oncológicas que inicien tratamiento, hayan sufrido cambios en su medicación habitual o que requieran intervención del farmacéutico por otros motivos tales como falta de adherencia o petición expresa del paciente, y la tercera consulta, atendida también por el farmacéutico, está dedicada exclusivamente a pacientes oncológicos, tanto para las dispensaciones de inicio, cambios de tratamiento o continuaciones.

Asimismo, el Hospital de Getafe posee un Hospital de Día, en el que son atendidos aquellos pacientes que requieren de un tratamiento intravenoso de administración periódica. Estos tratamientos son elaborados en la unidad centralizada de mezclas que

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

posee el Servicio de Farmacia, dotada actualmente con una cabina de flujo laminar vertical para la elaboración de medicamentos citostáticos y una cabina de flujo laminar horizontal para el resto de elaboraciones estériles.

El hospital cuenta con un sistema de registros informatizados de dispensación de la medicación tanto para los pacientes ingresados como para los ambulantes y externos (FarmaTools®). Gracias a estos sistemas, el farmacéutico es capaz de validar el tratamiento del paciente y registrar las dispensaciones de medicación. Hasta el año 2018, el hospital no contaba con un sistema de historia clínica electrónica.

ÁMBITO TEMPORAL:

Los datos recogidos para la realización del presente estudio se corresponden con las dispensaciones realizadas en el Servicio de Farmacia entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2016.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

POBLACIÓN DIANA

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de SCA o EM en cualquiera de sus fenotipos, en tratamiento con cualquiera de los FAMEs comercializados para esta indicación y que hayan iniciado el tratamiento en el Hospital Universitario de Getafe.

Criterios de inclusión en el estudio

- Pacientes diagnosticados de EM o SCA.
- Pacientes mayores de 18 años en el momento del inicio del tratamiento.
- Pacientes que hubieran iniciado el tratamiento en el Hospital Universitario de Getafe entre enero de 2001 y diciembre de 2014.
- Pacientes que tuvieran la historia clínica disponible y con la información necesaria para cuantificar las variables a estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años al inicio del tratamiento.
- Pacientes que no hayan estado en tratamiento con terapias modificadoras de la enfermedad.
- Pacientes que hubieran iniciado el tratamiento en otro centro distinto al Hospital Universitario de Getafe.
- Pacientes que no tuvieran la Historia clínica disponible, o ésta se encontrase incompleta.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variables dependientes

- Persistencia.
- Adherencia.

Variables independientes

- Sexo.
- Edad en el momento de diagnóstico.
- Edad al inicio del tratamiento.
- Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento.
- Tipo de EM
- EDSS.
- Fármaco modificador de la enfermedad.
- Línea de tratamiento.
- Motivos del cambio de tratamiento
- Forma de presentación inicial.
- Número de brotes previos.
- Tasa anual de recaídas, medido 2 años después del inicio del tratamiento
- Recaídas durante el tratamiento, medida como brotes dos años después del inicio.
- Índice de comorbilidad de Charlson al inicio de tratamiento.
- Vía de administración del fármaco.
- Frecuencia de administración del fármaco.
- Frecuencia de dispensación.
- Factores psicológicos.
- Calidad de vida

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Persistencia

Para el cálculo de la persistencia es necesaria la definición previa de un intervalo pre-especificado de tiempo permitido entre dispensaciones, por encima del cual, se puede considerar que el paciente ya no recibe el tratamiento, llamado “gap”. El establecimiento de este “gap” debe venir condicionado por las características farmacológicas de la terapia. Para la EM no existe un consenso en la definición de este período de tiempo, de modo que en la literatura encontramos autores que consideran este “gap” de 30 días (223), 60 días (177,224), 90 días (95) e incluso que consideran cualquier discontinuación independientemente del tiempo transcurrido (225). La falta de estandarización en este sentido hace que los resultados sean poco comparables entre sí.

La persistencia puede expresarse como:

- Medida continua: número de días entre los que la prescripción se encuentra activa para un paciente y el paciente recoge medicación a intervalos que no excedan el “gap”.
- Medida categórica: A un tiempo determinado, identificación de que la prescripción se encuentra activa para un paciente y hasta ese tiempo, el paciente ha recogido medicación a intervalos que no excedieran el “gap”. De esta forma, se definen las categorías de PERSISTENTE/NO PERSISTENTE a un tiempo determinado. Los tiempos escogidos para definir a los pacientes como persistentes o no fueron el primer y segundo año tras el inicio del tratamiento.

El “gap” se define como el tiempo entre la finalización de la medicación y la siguiente dispensación (figura 14). En el presente estudio, el “gap” escogido fue de 90 días.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

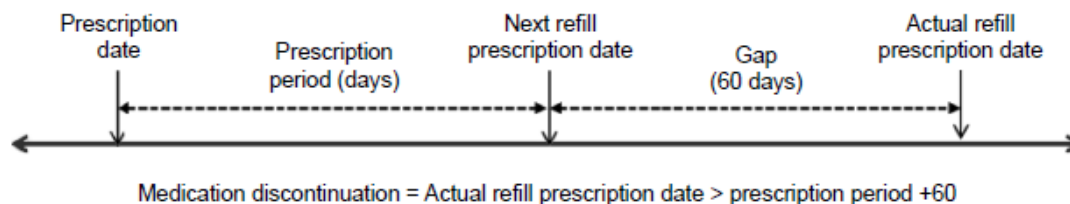


Figura 14 Definición gráfica de gap. Tomado de Mahlich J. et al (226)

Adherencia

La adherencia medida a través de registros de dispensación puede calcularse de diversas maneras (tabla 9):

	Ecuación
Tasa de posesión de medicación (TPM)	$\frac{\text{Días dispensados}}{\text{Total de días del periodo}}$
Medición múltiple del gap (MMG)	$\frac{\text{Días sin medicación a lo largo del periodo}}{\text{Total de días del periodo}}$
Proporción de días cubiertos (PDC)	$\frac{\text{Días con medicación del periodo}}{\text{Intervalo fijo de tiempo}}$

Tabla 9 Ecuaciones para el cálculo de la adherencia.

Las ecuaciones más frecuentemente utilizadas son la TPM y el PDC. Cuando se utiliza el TPM como medida de la adherencia hay que tener en cuenta puede haber solapamientos en los días dispensados, ya que normalmente los pacientes no acuden a recoger la medicación el mismo día que la acaban sino un tiempo antes. Estos solapamientos pueden llevar a sobreestimar la adherencia calculada por este método e incluso a tener valores de adherencia superiores al 100%.

La adherencia puede expresarse como:

- Medida continua: porcentaje de adherencia. Se medirá como el TPM, es decir, el número de dosis dispensadas en relación al periodo dispensado. Se calculó el TPM por paciente correspondiente a todo el periodo en el que cada tratamiento estuvo prescrito.
- Medida categórica: ADHERENTE/NO ADHERENTE, siendo considerados adherentes los pacientes con TPM $\geq 90\%$. No existe un valor de referencia

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

para la definición de paciente adherente o no adherente. El umbral seleccionado para considerar a un paciente como adherente o no se realizó en base al límite ya utilizado por otros autores (227,228) y a los datos de adherencia medida como TPM publicados en estudios anteriores (225,229,230).

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

- Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica. Sexo del paciente diferenciado entre hombre y mujer.
- Edad en el momento de diagnóstico: variable cuantitativa discreta, expresada en años y sin decimales.
- Edad al inicio del tratamiento: Variable cuantitativa discreta, expresada en años y sin decimales.

VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

- Tipo de EM: variable cualitativa nominal policotómica. Las categorías fueron: EMRR, SCA, EMSP, EMPP y EMPR.

VARIABLES CLÍNICAS

- Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento: variable cuantitativa discreta expresada en meses y sin decimales
- EDSS: variable cuantitativa discreta, sin unidades y expresada con un decimal.
- Forma de presentación inicial: variable cualitativa policotómica. Las categorías definidas son neuritis óptica (NO), alteración del tronco cerebral (ATC), alteración cerebelosa (AC), alteración motora (AM), alteración sensitiva (AS).
- Número de brotes previos al inicio de la línea: variable cuantitativa discreta, expresada sin decimales.
- Tasa anual de recaídas: variable cuantitativa discreta, expresada con un decimal. Se calcula medida 2 años después del inicio del tratamiento

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

- Recaídas durante el tratamiento: variable cuantitativa discreta, expresada con un decimal. Calculada como brotes dos años después del inicio.
- Motivo del cambio: variable cualitativa policotómica. Las categorías fueron: Ineficacia, intolerancia/toxicidad, otros.
- Índice de comorbilidad de Charlson al inicio de tratamiento: variable cuantitativa discreta, expresada sin decimales. Índice para evaluar la comorbilidad al inicio del tratamiento (tabla 10). Calculado con <https://www.rccc.eu/ppc/indicadores/Charlson.html>

Comorbilidad	Puntuación asignada
Cardiopatía isquémica	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Accidente cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Úlcera gastrointestinal	1
Enfermedad hepática leve	1
Diabetes mellitus	1
Hemiplejía	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Insuficiencia renal moderada o severa	2
Diabetes con afectación orgánica	2
Cualquier tumor	2
Linfoma	2
Leucemia	2
Enfermedad hepática moderada o grave	3
Tumor sólido metastásico	6
VIH	6

Tabla 10 Puntuaciones asignadas por comorbilidad para el cálculo del índice de comorbilidad de Charlson.

- Factores psicológicos y de calidad de vida: Para la evaluación de los factores psicológicos se utilizaron los siguientes test:
 - Subtest de cubos, textos y escenas de escala Weschler (WMS-III)
 - Comprehensive Trial Making Test (CTMT)

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

- Paced Audition Serial Addition Test (PASAT)
- Five Digit Test (FDT)
- Symbol Digits Modality Test (SDMT)
- Beck's Depression Inventory (BDI): Grado de depresión
- State-Trait Anxiety Inventory (STAI): Estado/rasgo ansioso
- EQ-5D: Calidad de vida

Variables farmacológicas:

- Fármaco modificador de la enfermedad: variable cualitativa policotómica. Las categorías recogidas fueron: IFN β -1a sc, IFN β -1b sc, IFN β -1a im, AG, NTZ, fingolimod, teriflunomida, DMF.
- Línea de tratamiento: variable cualitativa policotómica. Los grupos fueron primera línea, segunda línea y tercera línea y siguientes.
- Vía de administración del fármaco: variable cualitativa policotómica. Las categorías recogidas fueron: IM, SC, IV, VO.
- Frecuencia de dispensación: variable cualitativa policotómica. Los grupos recogidos fueron mensual, si la media de la frecuencia de dispensación para el medicamento durante todo el periodo de prescripción activa fue mayor a 20 y menor o igual a 45 días; bimensual, si la media de dispensación para el medicamento durante todo el periodo de prescripción activa fue mayor a 45 y menor o igual a 75 días; trimestral si la media de dispensación para el medicamento durante todo el periodo de prescripción activa fue mayor a 75 y menor o igual a 105 días, y otro si la media de dispensación para el medicamento durante todo el periodo de prescripción activa estaba por debajo de los 20 días o por encima de los 105 días.
- Frecuencia de administración del fármaco: variable cuantitativa policotómica. Las categorías incluidas fueron cada 12 horas, diaria, cada 48 horas, 3 veces a la semana, semanal y mensual.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio respetó las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

El estudio se realizó conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. La recogida de datos se realizó de manera pseudonimizada.

El estudio fue clasificado por el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS como estudio post-autorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (EPA-OD) con código MAR-ESM-2016-01 (Anexo I).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de Hospital de Getafe, con código A11/16 (Anexo II).

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

RESULTADOS

Se identificaron un total de 310 pacientes a los que se les había dispensado algún FAME en el periodo de tiempo considerado. De ellos, 210 cumplían criterios los criterios de inclusión del estudio. Los pacientes excluidos y los motivos de exclusión se detallan en la tabla 11.

MOTIVO DE EXCLUSIÓN	NUMERO DE PACIENTES
Inicio tratamiento previo a periodo de observación	36
Seguimiento inicial/inicio del tratamiento en otro centro	24
Inicio del tratamiento posterior a 31/12/2014	20
Dispensación puntual	6
Inicio del tratamiento como ensayo clínico	5
No se encuentra historia clínica	3
Enfermedad desmielinizante de diagnóstico no claro	3
Menor de 18 años al inicio del tratamiento	3
TOTAL EXCLUIDOS	100

Tabla 11 Número de pacientes excluidos del estudio y descripción de los motivos de exclusión.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variables sociodemográficas

La población de estudio está formada en su mayoría por mujeres (68,72% vs 30,81%). La media de edad en el momento del diagnóstico fue de $33 \pm 9,39$ años y la media de edad al inicio del tratamiento fue de $36 \pm 9,21$ años.

Variables epidemiológicas

En la tabla 12 se detallan los fenotipos de EM encontrados en la población de estudio.

FENOTIPO	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
RR	185	88,10%
SCA	11	5,24%
SP	4	1,90%
PP	3	1,43%
No claro	7	3,33%

Tabla 12 Descripción de los fenotipos de EM encontrados en la población de estudio.

La mayoría de los pacientes de la población seleccionada presentaba un fenotipo RR al inicio del tratamiento (88,10%). Un 3,33% de los pacientes incluidos presentaban un fenotipo mixto o no claro de la enfermedad al inicio del tratamiento.

Variables clínicas

La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio fue de 7 meses (IQR: 3-25 meses).

La EDSS global de la población de estudio y previa al inicio de cada una de las líneas de tratamiento se muestra en la tabla 13.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Global	Media	1,9
	SD	1,5
1 línea	Media	1,74
	SD	1,09
2 línea	Media	2,1
	SD	1,4
3 línea y siguientes	Media	2,9
	SD	2,0

Tabla 13 Media de EDSS global y al inicio de cada una de las líneas de tratamiento

En cuanto a la forma de presentación inicial (figura 15), la forma de presentación más frecuente fue la alteración sensitiva, seguida de la presentación como neuritis óptica y la alteración del tronco cerebral. En un 3% de los casos no se disponía de información sobre la forma de presentación del primer brote.

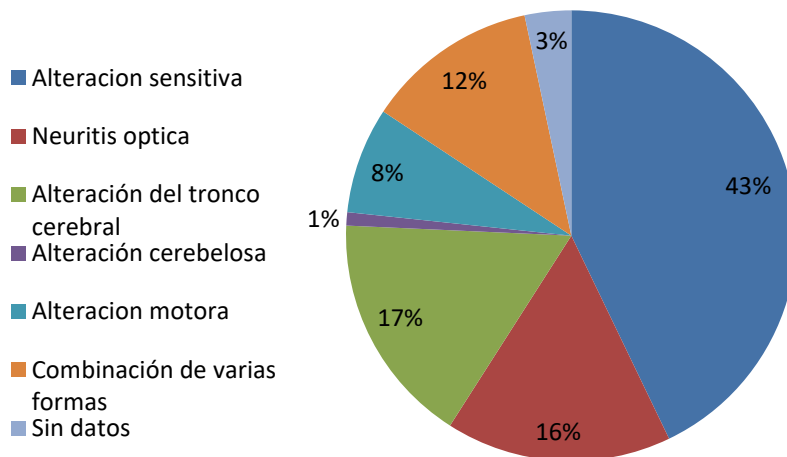


Figura 15 Distribución de la forma de presentación inicial de la EM.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

La media de brotes previos al inicio de cada línea se muestra en la tabla 14. En el caso de la primera línea se contabilizaron los brotes desde el inicio de los síntomas de la enfermedad hasta el inicio del tratamiento. Para las líneas siguientes, se contabilizaron los brotes desde el inicio de la línea anterior hasta el momento del cambio.

	1º línea	2º línea	3º línea y siguientes
Media	3	2	2
SD	2	2	2

Tabla 14 Media (\pm SD) de brotes al inicio de cada una de las líneas

El número de recaídas durante el tratamiento se muestra en la tabla 15 para cada una de las líneas. La media de la tasa anual de recaídas para todas las líneas fue de 0,4 (\pm 0,5).

	1º línea	2º línea	3º línea y siguientes
Media	0,7	1	0,9
SD	1,0	1	1,0

Tabla 15 Numero de recaídas, medidas 2 años después del inicio de tratamiento, para cada una de las líneas.

La media del Índice de Comorbilidad de Charlson al inicio de tratamiento de la población de estudio fue de 0 (\pm 1).

Con respecto a los motivos para el cambio de tratamiento (figura 16), tanto en primera como en segunda línea, el motivo principal para el cambio fue la intolerancia o toxicidad, seguido de la ineficacia del tratamiento. En el caso de los pacientes en

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

tercera línea y sucesivas, el motivo mayoritario de cambio fue otro, entre los que se incluyen deseo gestacional/embarazo, abandono voluntario del tratamiento.

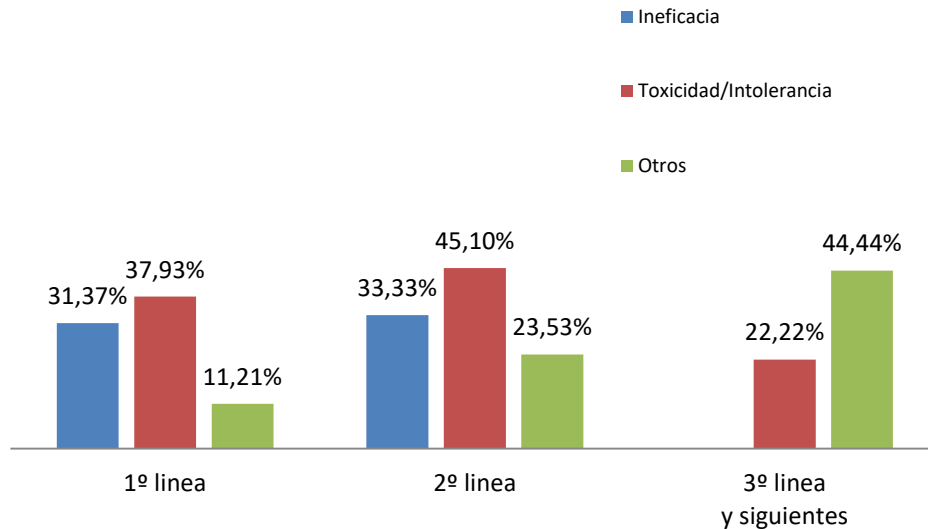


Figura 16 Motivos del cambio de tratamiento

Solo se pudieron recuperar registros de los test neuropsicológicos y de calidad de vida correspondientes a 88 pacientes en distintas líneas de tratamiento. Los datos recogidos para cada uno de los pacientes sobre los resultados de los distintos test y cuestionarios se detallan en las tablas 16,17 y 18.

En el caso de los test de textos y escenas también se detalla el porcentaje de retención de los test. En el caso del test de CTMT se presentan los resultados de los 5 subtest y la media de puntuación de todos. En el caso del test PASAT, se presentan por separado los resultados de número de aciertos y tiempo, en el test FDT se desglosan los resultados obtenidos para cada parte del test (lectura, conteo, elección, alternancia) y los resultados de inhibición (elección-lectura) y flexibilidad (alternancia-lectura).

Con respecto a los cuestionarios, se muestra el resultado global del cuestionario BDI, en el caso del cuestionario STAI, se muestran por separado los resultados para estado y rasgo ansioso. En el caso del cuestionario EQ-5D se muestran por separado las puntuaciones obtenidas en cada uno de los apartados.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Paciente	Cubos	Textos I	Textos II	% Retención Textos	Pendiente de Aprendizaje Pe	Escenas I	Escenas II	% Retención Escenas	CTMT1	CTMT2	CTMT3	CTMT4	CTMT5	CTMTindice
1	13	10	12	110	9	11	13	400	55	57	45	62	64	55
2	9	13	13	78	17	8	8	97	39	38	42	35	48	39
3	11	6	6	61	14	5	3	75	39	38	37	48	31	37
4	5	8	7	78	9	10	11	112	20	31	18	18	18	18
5	9	9	8	63	10	9	11	110	26	20	25	31	30	26
6	14	7	7	60	14	8	8	97	54	59	45	41	20	43
7	8	3	1	0	6	4	3	94	35	34	40	40	46	38
8	8	11	12	100	8	14	14	96	37	42	41	40	43	39
9	6	8	8	80	13	10	8	86	29	50	37	34	44	37
10	14	13	11	86	8	5	6	109	50	48	43	51	55	49
11	11	7	8	96	12	9	8	91	40	67	45	41	50	48
12	9	13	13	79	11	11	11	93	47	46	34	43	49	43
13	10	13	13	91	11	9	10	100	44	41	43	37	42	40
14	10	9	10	90	10	9	9	98	49	63	60	45	47	53
15	14	15	15	97	9	15	15	100	61	49	58	46	46	52
16	19	8	9	105	10	9	8	90	46	63	49	41	60	52
17	7	2	1	0	7	1	2	100	18	18	18	18	18	18
18	14	9	9	96	7	5	7	128	36	33	38	47	45	38
19	14	15	14	111	8	17	15	100	56	63	57	52	32	52
20	12	9	9	83	11	8	9	106	53	38	48	46	46	45
21	10	9	9	100	8	12	11	98	36	35	34	30	29	31

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

22	9	10	10	92	9	9	8	92	42	42	47	37	48	42
23	14	13	13	86	10	6	4	86	35	47	32	34	39	36
24	12	10	11	97	12	9	9	105	37	45	48	36	44	41
25	12	8	10	126	16	10	9	93	42	68	50	45	34	47
26	12	11	11	91	12	12	14	109	59	41	50	43	59	51
27	13	12	12	91	8	8	8	111	49	47	50	40	47	46
28	8	7	7	85	8	5	8	77	27	31	32	32	42	31
29	16	5	8	100	10	7	7	100	53	73	61	53	58	60
30	9	10	10	89	14	4	2	76	38	40	41	34	19	32
31	10	11	14	103	12	10	10	98	40	42	41	41	40	40
32	14	15	15	89	8	15	15	100	61	49	58	46	46	52
33	11	3	1	0	7	8	7	88	26	33	25	20	25	23
34	10	7	8	85	11	6	8	115	40	41	45	38	44	40
35	14	10	9	63	12	8	8	89	56	60	56	58	45	55
36	5	8	9	87	8	9	8	87	38	38	41	38	38	37
37	9	6	9	84	10	8	7	68	55	51	40	52	40	47
38	10	10	12	94	18	6	6	100	44	40	31	53	41	41
39	13	12	11	79	14	9	8	89	44	44	51	43	58	47
40	9	9	9	73	10	9	8	97	55	43	35	34	44	41
41	10	9	11	91	13	8	9	102	44	50	53	40	52	47
42	13	8	9	81	10	4	8	192	30	37	34	32	18	28
43	13	15	13	89	14	9	9	103	51	44	57	56	61	54
44	19	16	16	98	12	5	6	133	53	63	52	52	61	56
45	13	6	6	0	17	6	7	105	46	33	36	30	34	34
46	11	8	11	84	14	12	15	100	33	35	35	30	37	32
47	12	14	15	97	10	10	8	86	35	42	25	37	29	32

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

48	9	10	10	86	11	11	12	104	37	44	39	40	43	39
49	10	9	11	97	11	13	15	102	39	44	44	32	62	43
50	10	4	4	50	11	6	5	91	31	31	39	26	30	27
51	10	11	10	75	15	5	4	94	56	51	41	47	45	47
52	11	11	10	75	14	10	11	105	41	59	45	46	48	47
53	12	5	4	50	9	5	4	100	34	33	35	32	38	32
54	11	15	15	88	12	9	10	108	53	50	41	40	40	44
55	11	12	13	86	216	19	19	100	34	39	31	31	34	32
56	11	16	16	98	9	18	19	100	61	63	63	53	59	60
57	11	12	12	85	12	12	12	100	49	45	36	37	38	40
58	15	11	13	100	12	11	13	111	44	40	48	47	29	40
59	7	10	8	69	12	13	12	98	39	42	31	42	38	37
60	15	14	13	83	14	12	14	102	46	42	40	32	21	34
61	9	10	10	90	11	9	9	100	59	61	41	47	48	51
62	9	11	14	65	14	11	n.d.	n.d.	37	42	38	34	39	36
63	11	5	4	45	11	5	2	65	27	21	26	27	25	22
64	9	7	6	48	14	7	7	96	38	40	51	43	41	42
65	9	4	8	100	11	4	3	88	30				30	
66	10	9	9	95	10	6	5	88	41	40	36	43	39	38
67	14	13	13	76	10	5	7	113	51	58	50	48	57	53
68	11	12	10	74	12	6	7	108	29	30	28	33	37	29
69	12	12	11	82	9	8	9	106	46	60	52	52	56	53
70	13	13	14	97	12	9	9	105	43	41	46	43	44	42
71	12	11	10	77	10	8	7	84	35	32	19	38	46	32
72	8	8	8	67	14	8	8	97	31	33	30	31	18	26
73	7	7	7	67	12	9	9	97	26	20	31	24	21	22

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

74	11	8	9	87	12	6	8	115	41	41	41	35	48	40
75	13	11	11	107	8	6	9	124	50	73	58	39	57	55
76	12	9	10	92	12	8	9	115	51	61	42	55	40	49
77	7	3	5	75	11	5	4	95	27	30	28	21	34	26
78	11	10	8	81	8	9	9	100	39	36	29	45	34	35
79	9	11	11	88	11	8	8	100	45	44	30	34	42	38
80	7	4	7	86	10	6	3	60	29	33	21	30	29	26
81	9	9	7	86	10	6	6	93	57	58	41	42	30	45
82	12	8	8	65	12	6	6	105	35	39	33	48	43	38
83	14	13	12	77	11	10	11	106	41	36	36	40	47	39
84	11	7	8	95	11	7	9	119	27	25	24	32	30	25
85	8	11	9	76	10	4	4	85	34	54	31	40	40	38
86	9	13	11	82	8	11	12	104	30	25	39	31	30	29
87	9	7	n.d.	n.d.	n.d.	6	n.d.	n.d.	34	33	30	28	32	29
88	10	13	13	91	11	9	10	100	46	45	47	36	45	47

Tabla 16 Resultados de los test de cubos, textos, escenas y CTMT encontrados para la población de estudio.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Paciente	PASAT aciertos	PASAT tiempo	FDT lectura	FDT conteo	FDT elección	FDT alternancia	FDT inhibición	FDT flexibilidad	SDMT oral
1	50	65	50	50	50	50	50	50	75
2	95	95	50	55	65	65	65	65	59
3	25	5	20	10	3	10	2	5	5
4	5	5	20	20	10	1	10	1	1
5	10	50	45	60	30	10	20	45	28
6	75	75	35	55	80	70	98	90	50
7	75	75	25	25	45	50	65	60	5
8	25	25	20	10	35	60	45	75	50
9	95	75	35	35	45	55	50	65	50
10	75	75	20	5	35	50	60	40	50
11	50	50	65	10	30	45	25	35	95
12	50	25	97	90	90	98	70	95	50
13	25	50	60	55	50	70	40	65	75
14	50	25	25	35	45	30	60	35	50
15	75	25	50	15	60	35	55	25	51
16	75	50	60	45	25	50	10	35	50
17	50	5	1	1	1	1	1	1	5
18	50	50	10	1	10	10	25	20	75
19	25	75	40	65	96	80	99	96	95
20	5	25	50	55	55	65	50	65	25
21	50	50	50	70	90	70	95	70	50
22			20	15	45	55	70	70	25

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

23	75	50	15	25	80	70	99	90	25
24	75	75	45	55	65	80	80	90	50
25	75	75	45	25	15	60	20	80	75
26	50	75	80	85	85	40	70	25	75
27	75	75	15	5	10	25	15	30	25
28	25	25	25	60	65	85	80	85	25
29	50	75	70	70	65	75	50	75	50
30	25	50	70	65	40	25	20	10	5
31	25	75	50	70	60	80	55	90	51
32	50	25	50	15	60	35	55	25	50
33	5	5	5	1	40	5	80	5	5
34	50	25	15	5	10	2	5	3	25
35	50	95	60	80	80	98	85	99	50
36	25	25	3	15	15	35	50	20	5
37	25	25	45	35	60	75	65	90	25
38	50	75	80	55	35	75	10	70	50
39	25	25	20	10	15	60	20	75	50
40	75	50	80	90	75	75	55	70	25
41	50	5	10	2	3	10	20	25	75
42	5	25	45	25	10	2	4	1	5
43	95	95	80	96	96	90	95	90	50
44	50	25	25	45	55	70	80	90	75
45	5	25	55	40	5	25	1	15	25
46	75	50	35	35	1	5	1	5	50

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

47	50	5	35	25	25	10	20	10	50
48	25	25	45	65	55	70	55	75	50
49	50	50	70	96	80	90	80	96	75
50	50	25	45	55	45	55	40	50	50
51	5	5	70	80	65	40	50	20	41
52	5	25	3	5	35	1	90	1	50
53	5	5	90	80	50	60	20	35	50
54	25	50	60	45	55	65	45	60	75
55	50	50	1	1	3	10	97	90	50
56	75	95	40	55	80	99	95	99	95
57	5	50	50	50	45	65	70	65	75
58	25	25	5	5	40	20	85	85	0
59	25	25	55	60	30	5	20	1	75
60	25	75	50	60	65	45	60	35	50
61	50	50	65	10	10	25	5	15	75
62	25	5	35	25	3	4	2	2	25
63	50	5	5	1	1	5	2	5	5
64	75	75	70	45	45	60	25	50	50
65	5	25	2	1	3	5	20	10	25
66	5	5	10	5	20	15	40	30	50
67	50	75	25	10	60	65	85	80	75
68			40	35	50	25	55	20	50
69	25	75	96	96	90	95	65	85	50
70	25	75	80	65	45	60	20	40	95

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

71	75	75	40	25	25	60	20	60	50
72	5	25	50	55	45	15	40	5	5
73	5	5	20	4	45	15	55	20	5
74	25	25	60	65	55	44	45	50	75
75	50	50	55	40	85	60	80	60	50
76	25	50	40	65	40	40	35	35	25
77	50	75	25	65	60	20	85	20	5
78	25	25	45	40	35	35	35	95	75
79	50	75	80	70	45	40	20	20	50
80	25	25	2	5	15	10	70	40	5
81	5	50	60	25	45	50	20	35	25
82	25	25	25	35	25	45	25	55	5
83	75	50	10	10	25	15	40	15	25
84	5	5	1	1	5	1	65	1	5
85	5	65	65	25	85	2	75	1	5
86	25	50	15	3	1	10	4	15	50
87	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
88	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Tabla 17 Resultados encontrados para los test PASAT, FDT y SMDT.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Paciente	BDI	STAI estado	STAI rasgo	EQ-5D movimiento	EQ-5D cuidado personal	EQ-5D Actividades vida diaria	EQ-5D dolor	EQ-5D Ansiedad/depresión	EQ-5D salud hoy
1	2	45	20	1	1	1	1	1	80
2	25	96	99	2	1	2	2	3	50
3	9	89	70	1	1	1	1	1	90
4	20	80	89	1	1	1	1	2	70
5	5	50	20	1	1	1	1	1	85
6	1	1	1	1	1	1	2	1	80
7	5	90	89	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
8	13	77	50	1	1	1	1	2	80
9	0	30	25	1	1	1	1	1	90
10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
11	18	65	50	1	1	2	1	1	80
12	4	15	15	1	1	1	2	1	70
13	8	5	35	1	1	1	2	2	75
14	16	45	90	1	1	1	2	1	80
15	8	5	15	1	1	1	1	1	80
16	14	45	77	1	1	1	2	1	80
17	28	99	99	2	2	2	2	3	20
18	13	50	50	1	1	1	1	2	80

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

19	n.d.	n.d.	n.d.	2	1	2	1	1	60
20	6	30	15	2	2	2	3	1	30
21	10	50	70	2	1	2	2	2	50
22	1	1	1	2	1	1	2	1	75
23	5	5	4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
24	16	70	85	2	1	1	2	2	65
25	9	70	77	1	1	1	1	2	80
26	8	5	40	1	1	1	1	1	90
27	14	78	80	2	1	2	2	2	60
28	16	70	65	2	2	2	2	1	50
29	5	25	5	2	1	1	2	1	60
30	22	80	89	1	1	1	1	2	90
31	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
32	8	5	15	1	1	1	1	1	80
33	11	85	90	2	2	2	3	1	50
34	38	95	95	1	1	2	3	2	20
35	24	95	97	2	1	2	1	2	30
36	34	97	95	2	2	2	2	2	75
37	23	80	97	1	1	2	2	2	60

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

38	6	55	70	1	1	1	2	1	70
39	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
40	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
41	1	10	4	1	1	1	2	1	95
42	19	85	75	2	1	2	2	2	70
43	15	80	90	1	1	1	2	2	65
44	6	5	1	1	1	1	1	1	80
45	0	1	1	1	1	1	1	1	94
46	3	25	30	1	1	1	1	1	90
47	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
48	29	65		2	2	2	3	2	65
49	11	85	70	2	1	2	2	1	50
50	0	23	15	1	1	2	1	1	97
51	24	80	89	1	1	1	2	2	70
52	7	75	60	1	1	2	1	1	75
53	9	55	20	1	1	1	1	1	90
54	5	11	10	1	1	1	1	1	80
55	17	30	45	1	1	2	3	2	60
56	5	50	25	1	1	1	1	1	80

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

57	23	70	96	2	1	2	2	2	30
58	0	1	4	1	1	1	1	1	90
59	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
60	4	25	25	1	1	1	1	1	80
61	24	97	90	1	1	2	2	3	57
62	8	35	11	1	1	1	1	1	90
63	n.d.	n.d.	n.d.	1	2	2	2	1	70
64	18	60	95	1	1	1	2	2	70
65	30	85	99	2	1	2	2	2	52
66	10	70	50	1	1	2	1	2	60
67	6	4	4	1	1	1	2	2	85
68	11	50	45	1	1	1	1	1	95
69	3	20	65	1	1	2	2	2	90
70	3	20	65	1	1	2	2	2	90
71	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
72	26	80	99	2	1	2	2	2	30
73	12	30	45	1	1	2	2	1	60
74	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
75	8	60	60	1	1	1	2	1	70

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

76	8	75	4	2	1	2	2	1	65
77	12	65	75	2	2	2	2	1	60
78	6	10	11	1	1	1	1	1	85
79	4	5	1	2	1	1	1	1	75
80	22	75	89	2	2	2	3	2	10
81	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
82	6	5	10	1	1	1	2	1	80
83	32	97	97	2	1	2	3	2	70
84	33	95	97	1	1	2	2	1	40
85	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
86	19	90	70	2	1	2	2	2	65
87	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
88	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Tabla 18 Resultados encontrados para los cuestionarios BDI, STAI y EQ-5D

Variables farmacológicas:

Se identificaron 210 pacientes que habían pasado por una primera línea de tratamiento, 85 que pasaron por una segunda línea y 31 que pasaron por una tercera y siguientes.

En la tabla 19 se desglosa la distribución de FAMEs por línea de tratamiento.

	MEDICAMENTO	NÚMERO DE PACIENTES
PRIMERA LINEA	INTERFERON B1A IM	109
	INTERFERON B1A SC	67
	GLATIRAMERO ACETATO	19
	INTERFERON B1B SC	15
SEGUNDA LINEA	INTERFERON B1A SC	32
	GLATIRAMERO ACETATO	27
	FINGOLIMOD	12
	INTERFERON B1A IM	5
	NATALIZUMAB	6
	INTERFERON B1B SC	2
	TERIFLUNOMIDA	1
TERCERA LINEA Y SIGUIENTES	GLATIRAMERO ACETATO	13
	FINGOLIMOD	9
	NATALIZUMAB	7
	FUMARATO DIMETILO	1
	INTERFERON B1A SC	1

Tabla 19 Número de pacientes por FAME en cada una de las líneas de tratamiento.

En la tabla 20 se desglosan las vías de administración encontradas según la línea de tratamiento, en primera línea solo se encuentran fármacos de administración parenteral. Los datos se representan en la figura 17.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

	MEDICAMENTO	NÚMERO DE PACIENTES
PRIMERA LINEA	INTRAMUSCULAR	109
	SUBCUTÁNEO	101
SEGUNDA LINEA	INTRAMUSCULAR	5
	SUBCUTÁNEO	61
	ORAL	13
	INTRAVENOSO	6
TERCERA LINEA Y SIGUIENTES	SUBCUTÁNEO	14
	ORAL	10
	INTRAVENOSO	7

Tabla 20 Número de pacientes por vía de administración en cada línea de tratamiento.

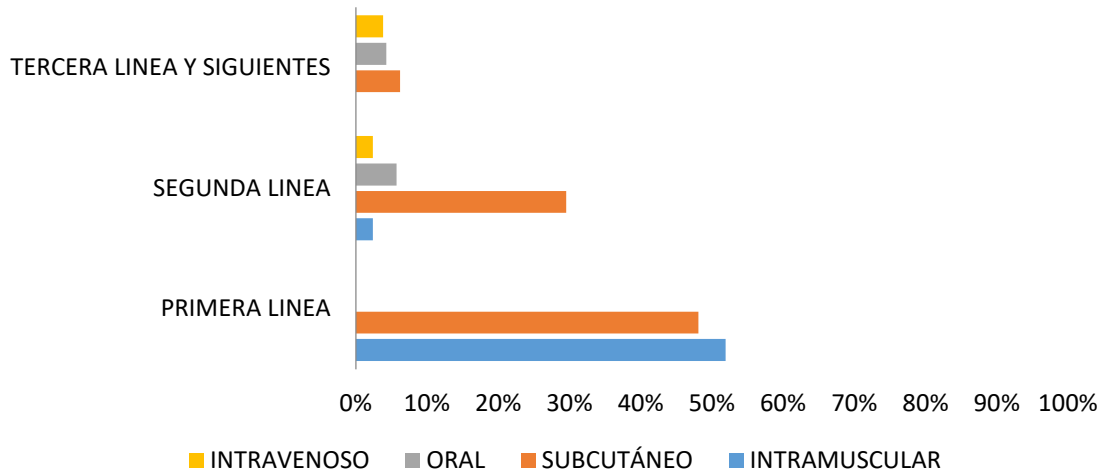


Figura 17 Representación del porcentaje de pacientes de cada una de las vías de administración por línea de tratamiento.

Con respecto a la frecuencia de administración, en la tabla 21 se desglosan las frecuencias encontradas por línea de tratamiento. La distribución se presenta de forma gráfica en las figuras 18,19 y 20.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

	1º LINEA	2º LINEA	3º LÍNEA Y SIGUIENTES
3 VECES A LA SEMANA	67	31	1
SEMANAL	109	6	-
DIARIA	19	40	22
CADA 48 HORAS	15	2	-
MENSUAL	-	5	7
CADA 12 HORAS	-	-	1

Tabla 21 Número de pacientes por frecuencia de administración en cada una de las líneas de tratamiento.

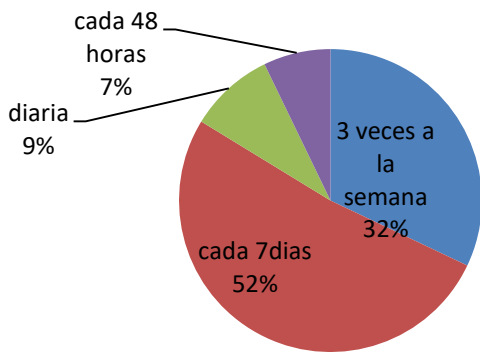


Figura 18 Representación del porcentaje de pacientes por frecuencia de administración en primera línea de tratamiento

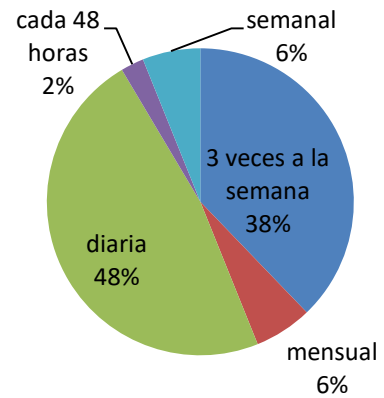


Figura 19 Representación del porcentaje de pacientes por frecuencia de administración en segunda línea de tratamiento.

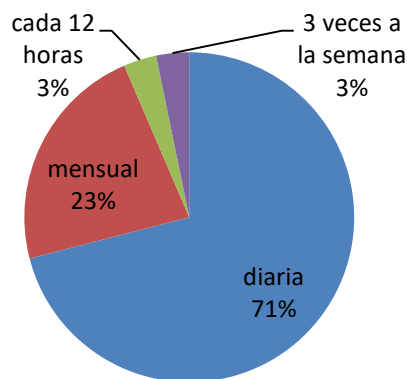


Figura 20 Representación del porcentaje de pacientes por frecuencia de administración en tercera línea de tratamiento y siguientes.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Con respecto a la frecuencia de dispensación de los tratamientos, la distribución por líneas se muestra en la tabla 22. En todas las líneas se observa que la frecuencia mayoritaria es la mensual. Los datos se representan de manera gráfica en la figura 21.

	1º LINEA	2º LINEA	3º LINEA Y SIGUIENTES
MENSUAL	131	51	24
BIMENSUAL	75	27	7
TRIMESTRAL	1	3	-
OTRO	3	4	-

Tabla 22 Número de pacientes por frecuencia de dispensación en cada una de las líneas de tratamiento.

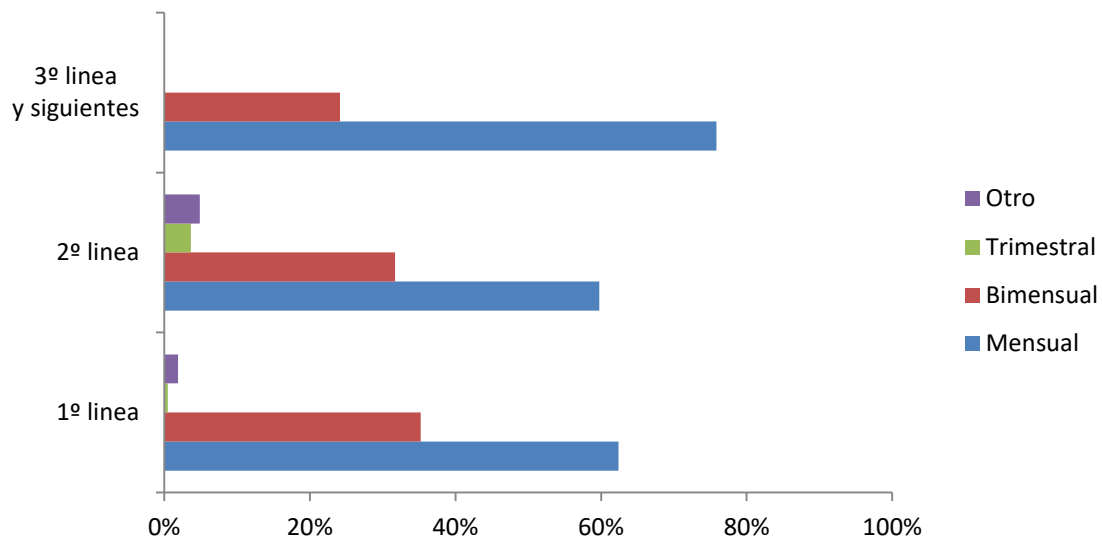


Figura 21 Representación del porcentaje de pacientes por frecuencia de dispensación por línea de tratamiento.

EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LOS PATRONES DE PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS PARA LA EM.

De los 210 pacientes incluidos en el estudio, se obtuvieron 325 episodios de tratamiento totales. Se analizó la evolución durante 13 años del patrón de prescripción de los FAMEs tanto a nivel global como por líneas de tratamiento.

A nivel global (figura 22), se observa que hasta el año 2003 los interferones son los fármacos que se utilizan en exclusiva para el tratamiento de los pacientes con EM en nuestro medio. No es hasta el año 2008 cuando comienza el uso del natalizumab. Los fármacos orales no aparecen en la práctica hasta el año 2012.

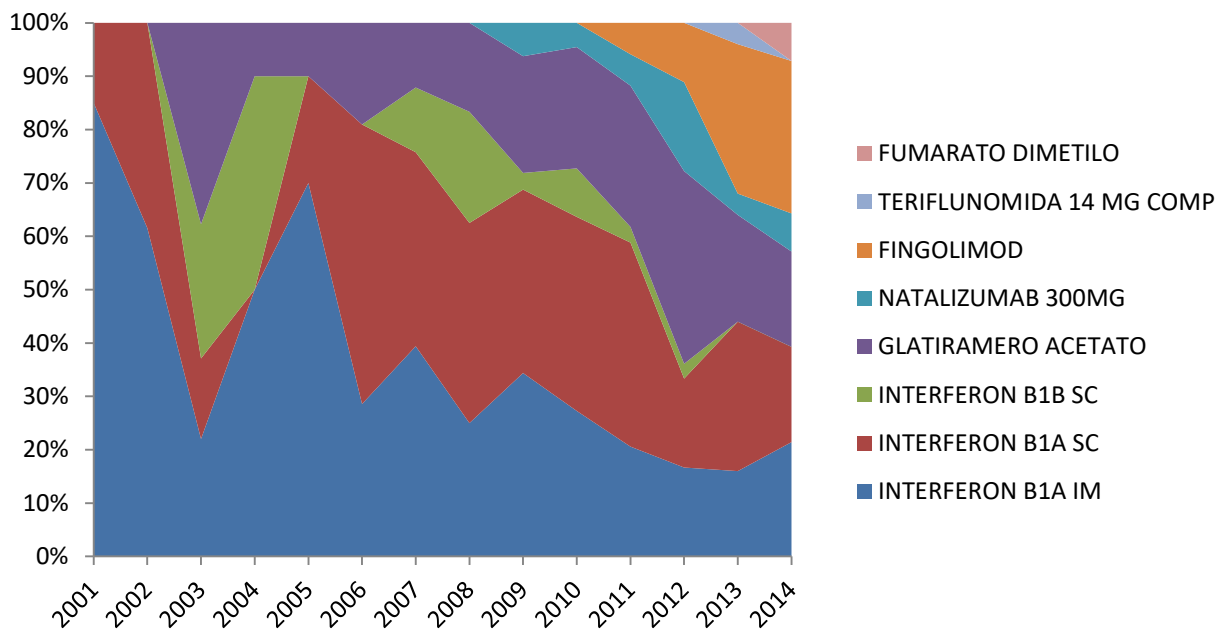


Figura 22 Patrón temporal de prescripción de FAMEs a nivel global

Con respecto a la utilización de los fármacos por líneas, en primera línea (figura 23) se observa que los interferones son los FAMEs preferidos para iniciar el tratamiento de la EM. La utilización AG en esta línea de tratamiento es baja y se da a partir del año 2004. Entre los interferones, destaca la utilización del IFN β -1a im pese a que su uso en primera línea va disminuyendo progresivamente frente a la utilización del IFN β -1a sc que aumenta.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

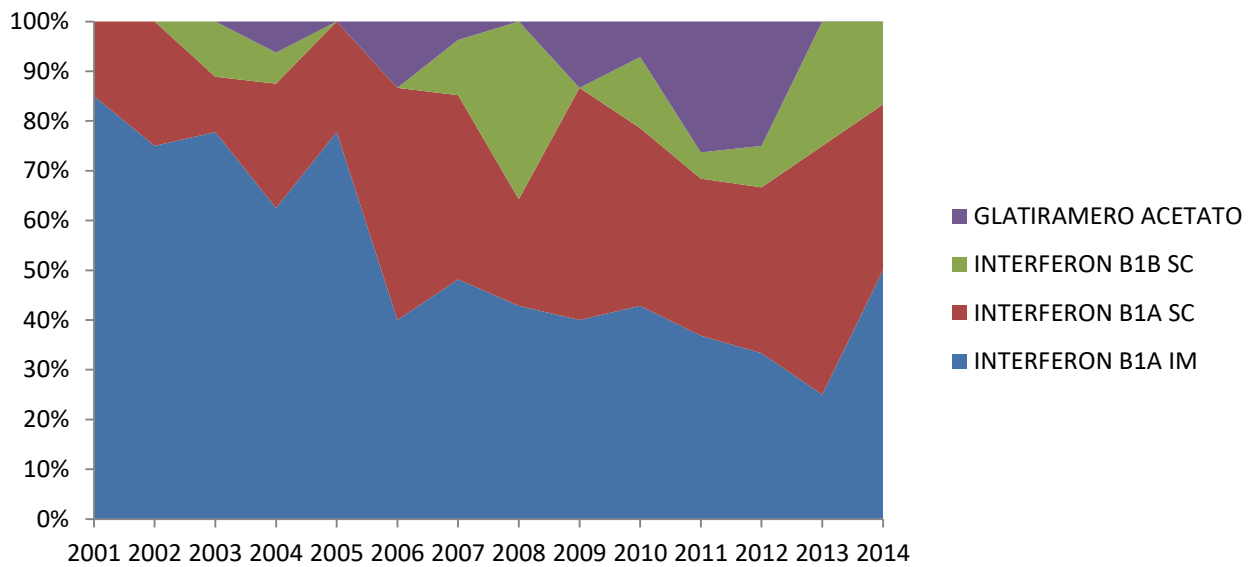


Figura 23 Patrón temporal de utilización de FAMEs en primera línea de tratamiento.

En cuanto a la segunda línea de tratamiento (figura 24), observamos que el uso del IFN β -1a im aunque permanece IFN β -1a sc. En esta línea se hace más importante la utilización del AG. A partir del año 2009 se observa una utilización escasa del natalizumab y en el año 2011 empieza a aparecer el uso de los fármacos orales (fingolimod, teriflunomida, DMF).

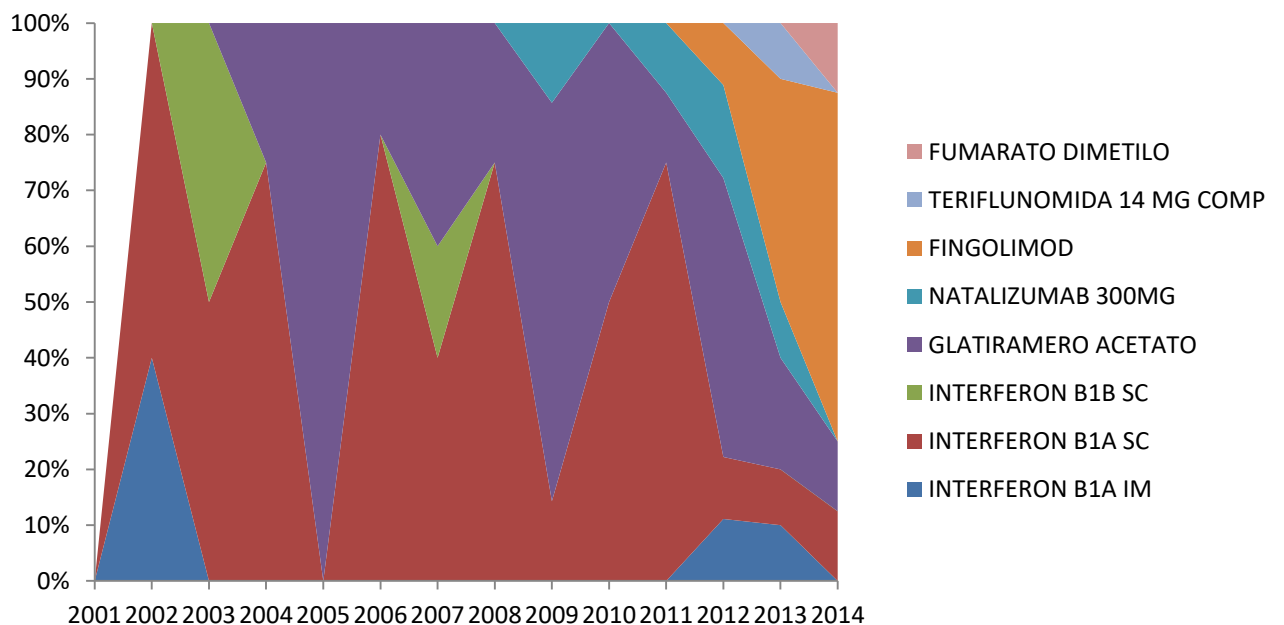


Figura 24 Patrón temporal de utilización de FAMEs en segunda línea de tratamiento

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

En el caso de tercera y sucesivas líneas (figura 25) se observa que hasta el año 2008 el AG se utiliza de forma exclusiva en este tipo de pacientes. En el año 2009 adquiere mayor utilización el NTZ y a partir del año 2011 los fármacos orales DMF y fingolimod.

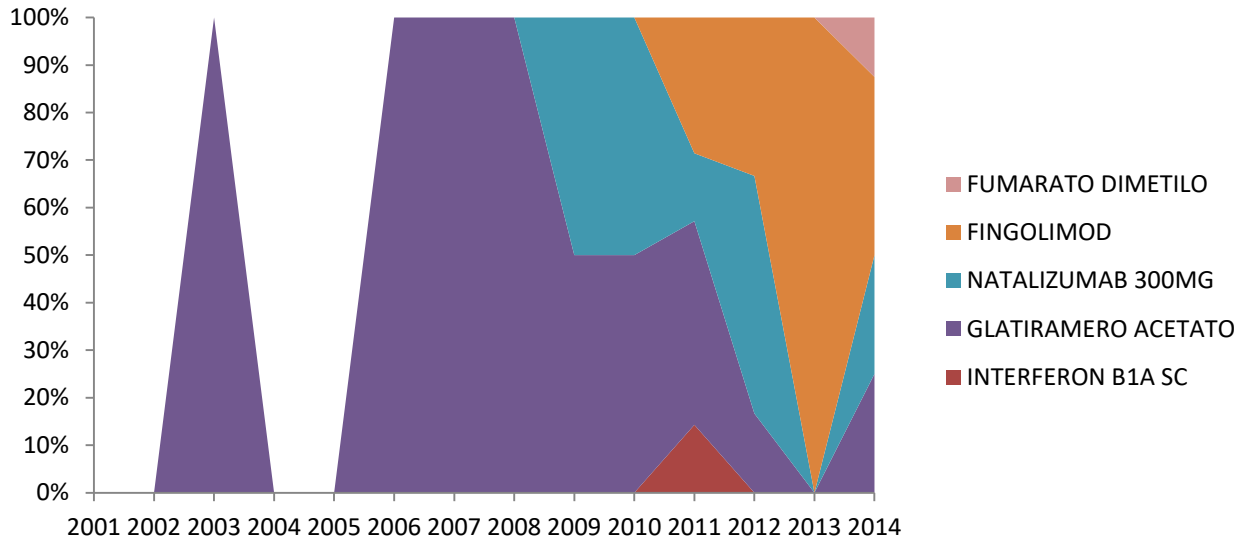


Figura 25 Patrón temporal de utilización de FAMES en tercera línea de tratamiento.

EVALUACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA ADHERENCIA CON EL TIEMPO EN TRATAMIENTO.

EVOLUCION TEMPORAL DE LA ADHERENCIA EN 1º LINEA

Al estudiar la evolución de la TPM media de los pacientes en función del tiempo en tratamiento (Tabla 23, figura 26), encontramos que en 13 años de seguimiento máximo, ésta se encuentra por encima del 90%. La diferencia más notable se encuentra en la caída de la adherencia entre el segundo y tercer año, con una disminución de ésta de un 4,52%. Las diferencias entre las TPM sólo son significativas entre el primer y el segundo año y entre el los años 11-12 y 12-13. Solo se observa que las diferencias entre TPM son estadísticamente significativas entre el primer y segundo año y entre los años 11-12 y 12-13.

	Media de TPM	SD	Diferencia con el año anterior	p
1 año	96,40%	0,11	-	-
2 año	96,96%	0,09	0,56%	0,00
3 año	92,44%	0,15	-4,52%	0,83
4 año	93,44%	0,16	1,00%	0,72
5 año	94,60%	0,10	1,16%	1,00
6 año	95,41%	0,10	0,81%	0,67
7 año	94,93%	0,11	-0,49%	0,88
8 año	94,17%	0,18	-0,76%	0,69
9 año	95,33%	0,16	1,16%	0,33
10 año	97,41%	0,05	2,09%	1,00
11 año	96,27%	0,11	-1,14%	0,45
12 año	99,75%	0,01	3,48%	0,00
13 año	97,63%	0,05	-2,12%	0,01

Tabla 23 Media de TPM según tiempo en tratamiento para la primera línea y diferencias entre años

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

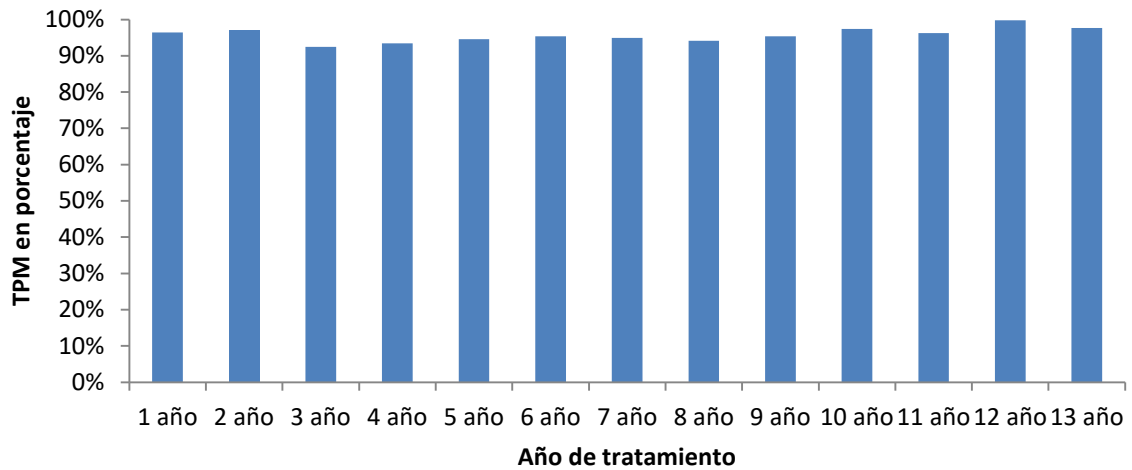


Figura 26 Evolución de la TPM en la primera línea según tiempo en tratamiento

Por otro lado, se estudió la evolución del porcentaje de pacientes considerados como adherentes a lo largo del tiempo (Tabla 24, figura 27). En este caso, se observa que entre el primer y el segundo año se produce una caída en el porcentaje de estos pacientes de un 12,65% ($p=0,00$) que en los años posteriores se va recuperando. La siguiente variación brusca viene dada entre los años 11 y 12.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

	Número de pacientes adherentes	Total pacientes	Porcentaje de adherentes	Diferencia	P
1año	189	210	90,43%	-	
2año	126	162	77,78%	-12,65%	0,00
3año	110	127	86,61%	8,84%	0,20
4año	83	100	83,00%	-3,61%	0,13
5año	70	82	85,37%	2,37%	1,00
6año	52	61	85,25%	-0,12%	0,78
7año	43	48	89,58%	4,34%	0,41
8año	33	36	91,67%	2,08%	0,32
9año	21	23	91,30%	-0,36%	0,56
10año	16	17	94,12%	2,81%	0,56
11año	14	14	100,00%	5,88%	1,00
12año	9	10	90,00%	-10,00%	0,32
13año	8	8	100,00%	10,00%	0,32
14año	6	6	-	-	-

Tabla 24 Evolución del número de pacientes adherentes en primera línea y diferencias entre años en tratamiento

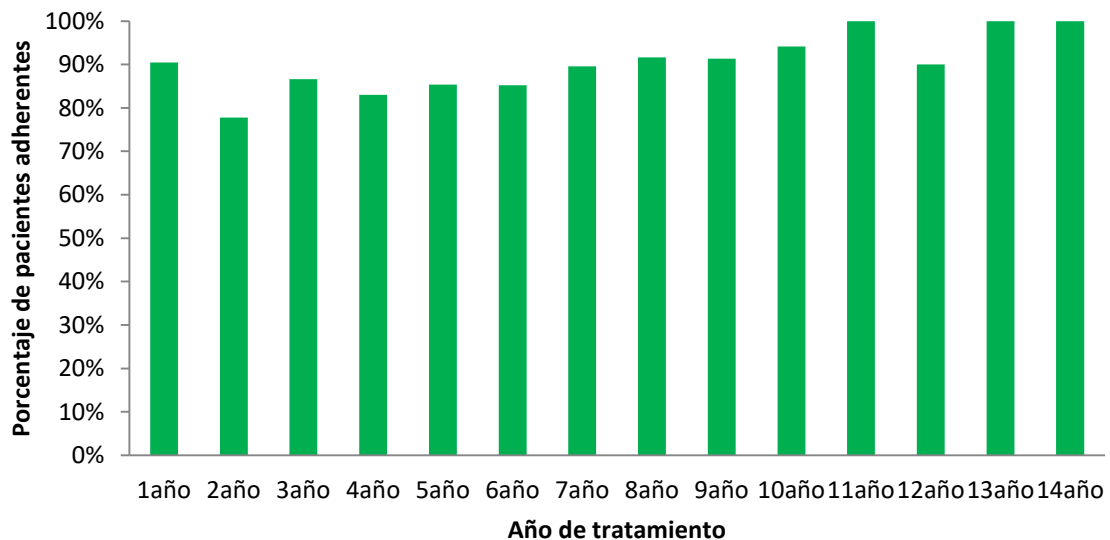


Figura 27 Porcentaje de pacientes adherentes según tiempo en tratamiento

EVOLUCION TEMPORAL DE LA ADHERENCIA EN 2º LINEA

Sobre la evolución de la TPM media de los pacientes en segunda línea de tratamiento, se tomaron datos hasta un máximo de 9 años de seguimiento. Se observa que, al igual que en la primera línea, la TPM media se mantiene por encima del 90% (tabla 25 figura 28).

Las diferencias en TPM entre los distintos años si resultaron ser estadísticamente significativas excepto entre los años 4 y 5 y 8 y 9 de tratamiento (tabla 25).

	Media de TPM	SD	Diferencia con el año anterior	p
1 año	97,90%	0,05	-	-
2 año	94,51%	0,09	-3,39%	0,00
3 año	99,95%	0,00	5,44%	0,00
4 año	96,38%	0,06	-3,57%	0,00
5 año	91,54%	0,22	-4,84%	0,40
6 año	99,68%	0,00	8,14%	0,01
7 año	96,17%	0,04	-3,51%	0,00
8 año	98,00%	0,03	1,83%	0,02
9 año	99,62%	0,01	1,62%	0,50

Tabla 25 Media de TPM según tiempo en tratamiento para la segunda línea y diferencias entre años

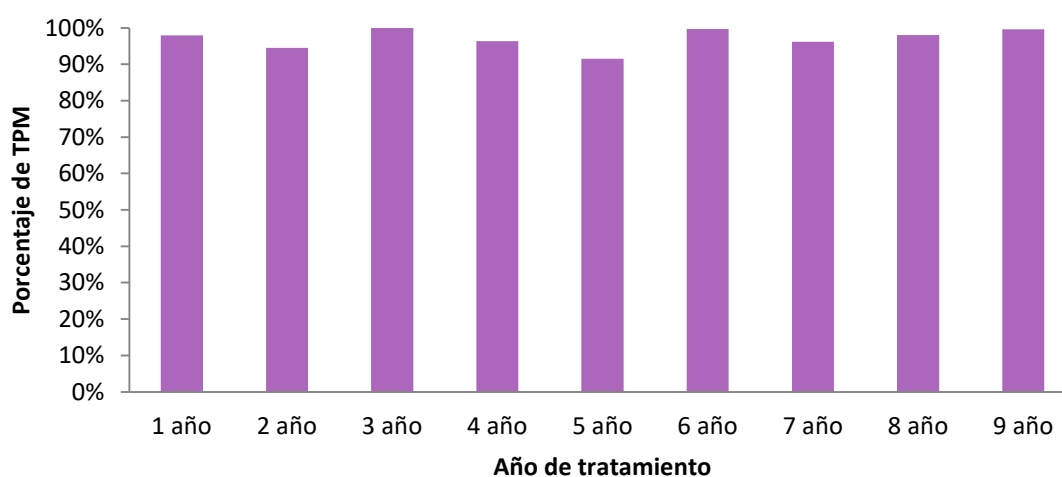


Figura 28 Evolución de la TPM en segunda línea según tiempo en tratamiento

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Al evaluar la evolución del porcentaje de paciente adherentes (tabla 26, figura 29) con el tiempo en tratamiento, se observa que el porcentaje de pacientes considerados como adherentes durante los años de estudio se mantiene por encima del 85%.

	Número de pacientes adherentes	Total pacientes	Porcentaje de adherentes	Diferencia	p
1año	72	84	92,31%	-	-
2año	56	56	100%	7,69%	0,05
3año	43	43	100%	0%	0,05
4año	29	32	90,63%	-9,38%	0,08
5año	17	20	85%	-5,63%	0,56
6año	13	13	100%	15,00%	1
7año	10	10	100%	0%	1
8año	7	7	100%	0%	1
9año	5	5	100%	0%	1

Tabla 26 Evolución del número de pacientes adherentes en segunda línea y diferencias entre años en tratamiento

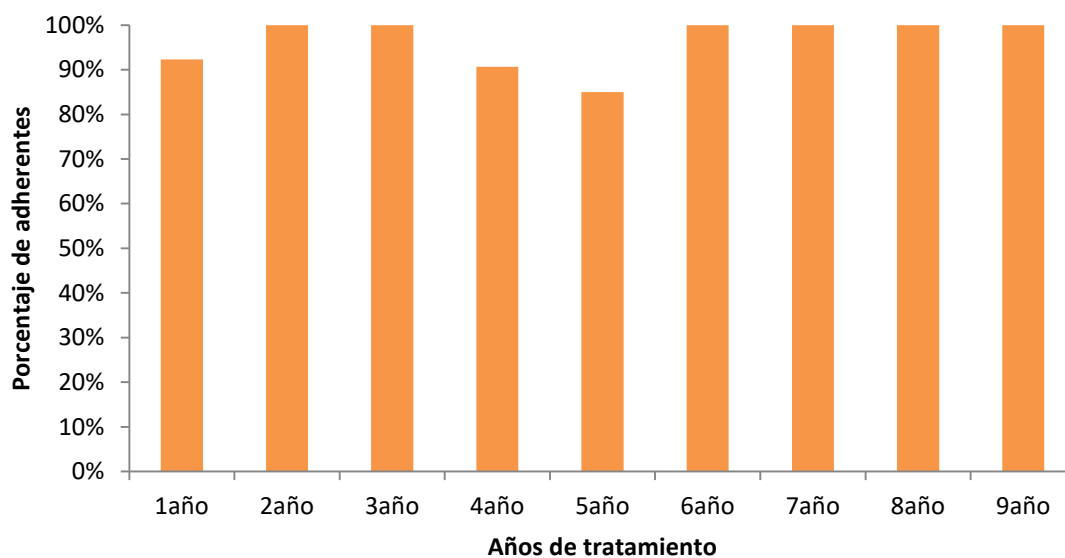


Figura 29 Evolución del porcentaje de pacientes adherentes en segunda línea según el tiempo en tratamiento

EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA Y PERSISTENCIA AL TRATAMIENTO SEGÚN LÍNEA DE TRATAMIENTO, FÁRMACO, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, FRECUENCIA DE DISPENSACION, FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN, EDAD AL DIAGNÓSTICO, EDAD AL INICIO DE LA LÍNEA Y GRADO DE DISCAPACIDAD.

PERSISTENCIA

GLOBAL

La media de persistencia para todas las líneas estimada por Kaplan-Meier fue de 3.028 días (95%IC: 2,281-3,774).

Las medias de persistencia estimadas por líneas de tratamiento, vía de administración y medicamento y frecuencia de administración y dispensación se muestran en la tabla 27.

		Media (días)	Intervalo de confianza 95%	
			Límite superior	Límite superior
Medicamento	IFNβ 1A SC	2.959	2.358	3.560
	IFNβ 1A IM	2.730	2.262	3.198
	AG	2.337	1.864	2.810
	IFNβ 1B SC	2.708	1.946	3.469
	NTZ	1.984	1.492	2.476
	FINGOLIMOD	1.832	1.702	1.960
Vía de administración	IM	2.730	2.262	3.198
	SC	3.283	2.810	3.757
	IV	1.857	1.275	2.439
	VO	2.455	2.039	2.871
Frecuencia de dispensación	15 días	86	13	159
	30 días	2.726	2.292	3.160
	60 días	3.561	3.028	4.094
	90 días	1.760	213	3.306
Frecuencia de administración	Diario	2.583	2.169	2.998
	Cada 2 días	2.707	1.946	3.469
	Semanal	2.730	2.262	3.198
	3 veces a la semana	2.959	2.358	3.560
	Mensual	1.984	1.492	2.476
Línea de tratamiento	1	2.937	2.550	3.323
	2	2.945	2.199	3.691
	3 y siguientes	2.703	2.138	3.268

Tabla 27 Resultados de las estimaciones de Kaplan-Meier para persistencia en global.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

El test de log-rank no reveló diferencias estadísticamente significativas de la persistencia como variable continua en las comparaciones por línea de tratamiento (figura 30) ($\chi^2= 0,752$; $p=0,687$), vía de administración (figura 31) ($\chi^2=$; $p=0,305$), frecuencia de administración (figura 32) ($\chi^2= 4,269$; $p=0,371$), medicamento (figura 33) ($\chi^2= 8,224$; $p=0,144$), pero sí por frecuencia de dispensación (figura 34) ($\chi^2= 80,723$; $p=0,000$). En el caso de la frecuencia de administración, se observa que las categorías de 15 y 90 días tienen muy pocos casos, para descartar que las diferencias pudieran deberse a la influencia de estos pocos casos, se omiten estas dos categorías y la diferencia de medias sigue siendo estadísticamente significativa (figura 35) ($\chi^2= 10,123$; $p=0,001$).

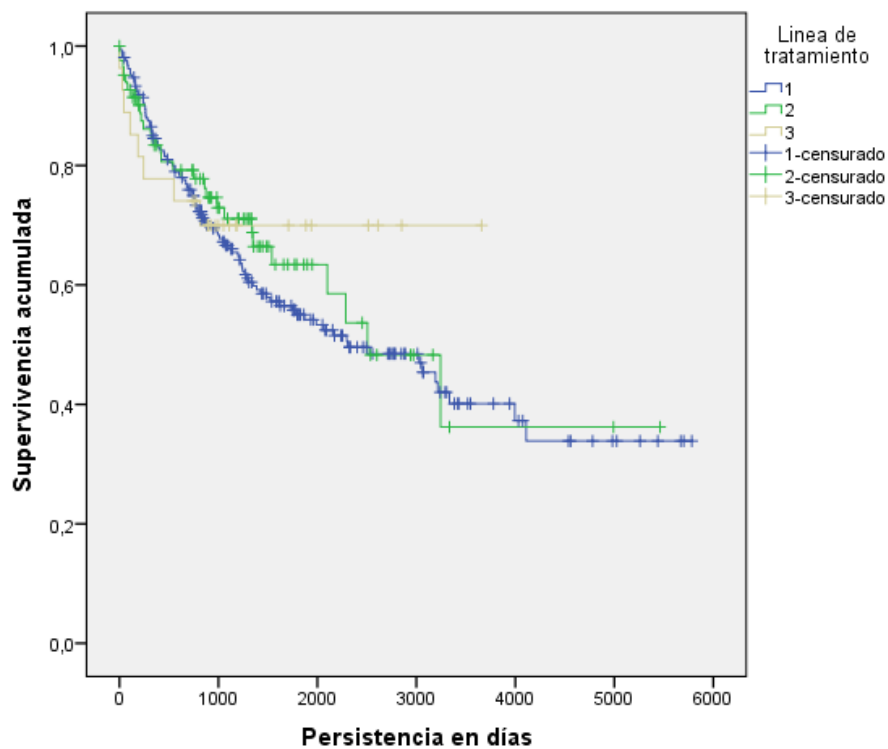


Figura 30 Curvas de persistencia según línea de tratamiento

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

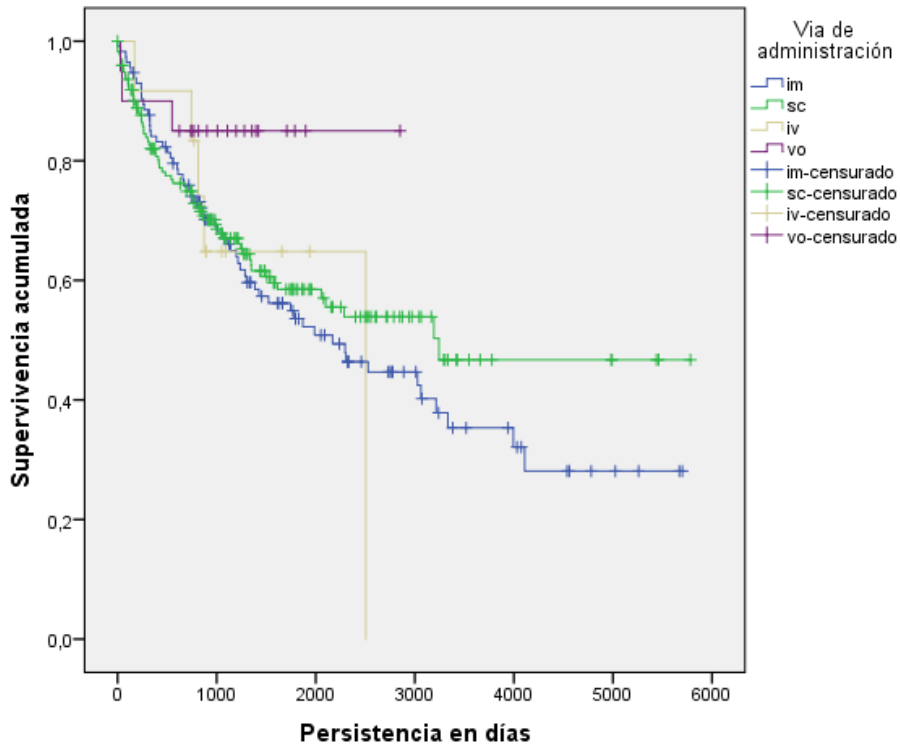


Figura 31 Curvas de persistencia según vía de administración

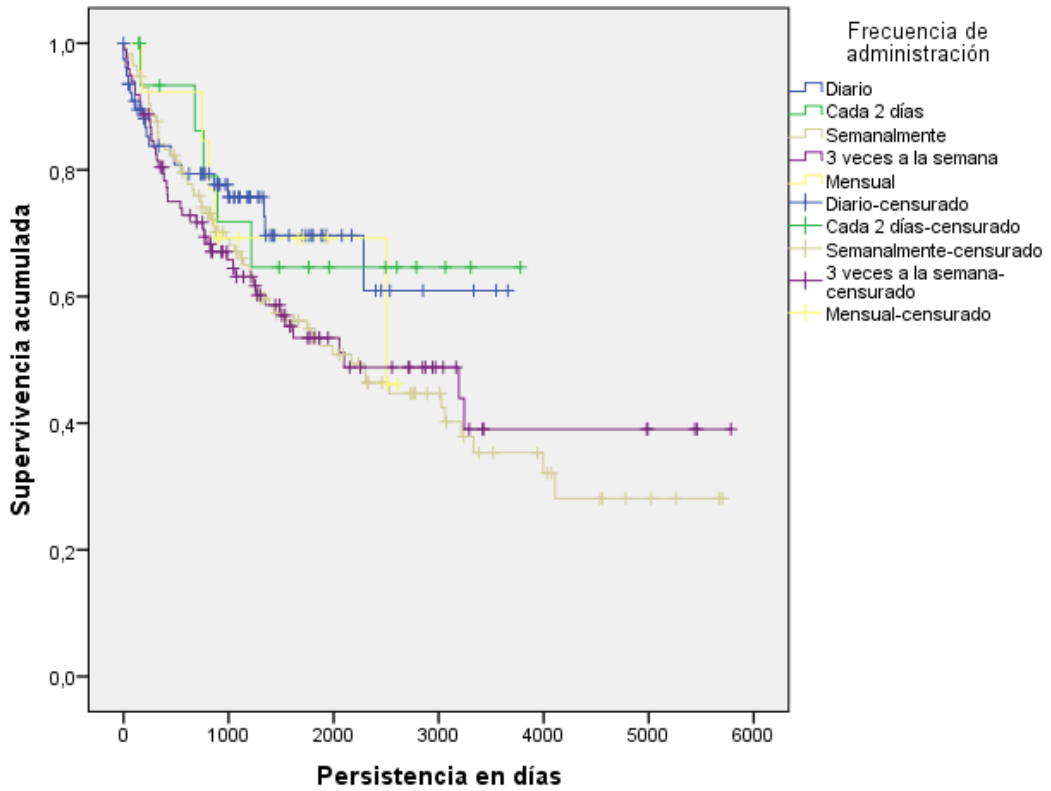


Figura 32 Curvas de persistencia según frecuencia de administración

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

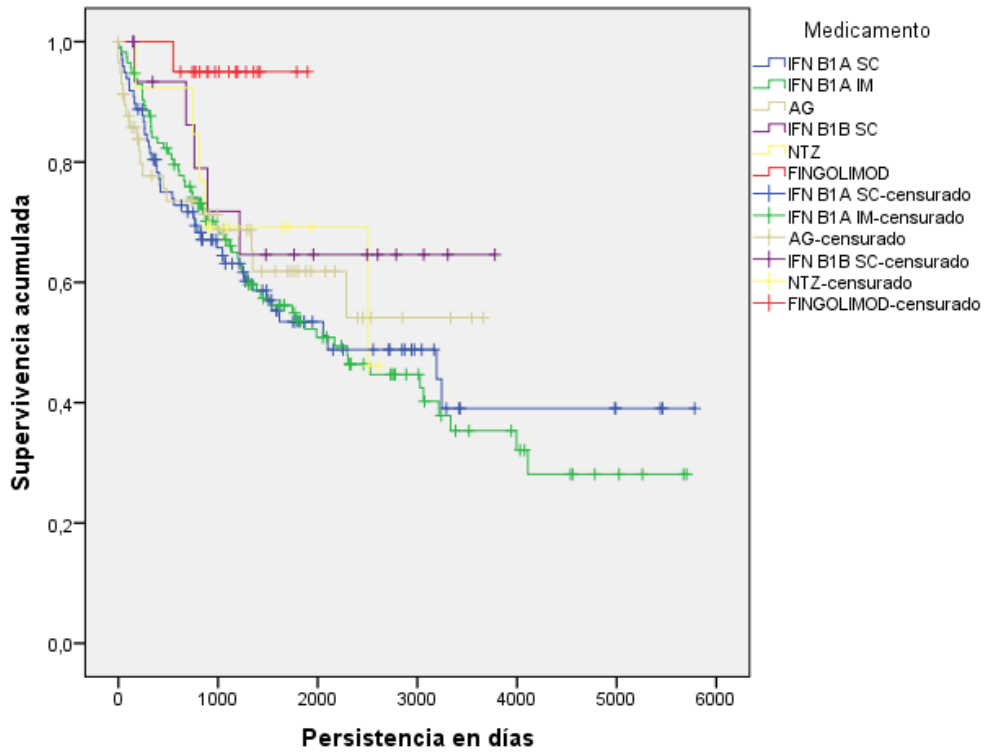


Figura 33 Curvas de persistencia según FAME

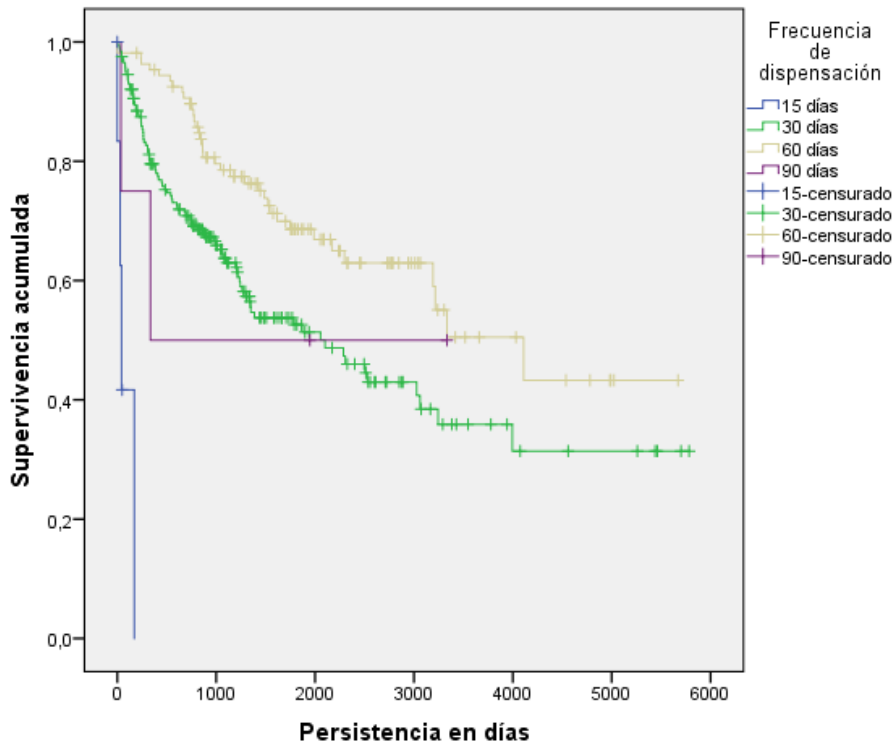


Figura 34 Curvas de persistencia según frecuencia de dispensación

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

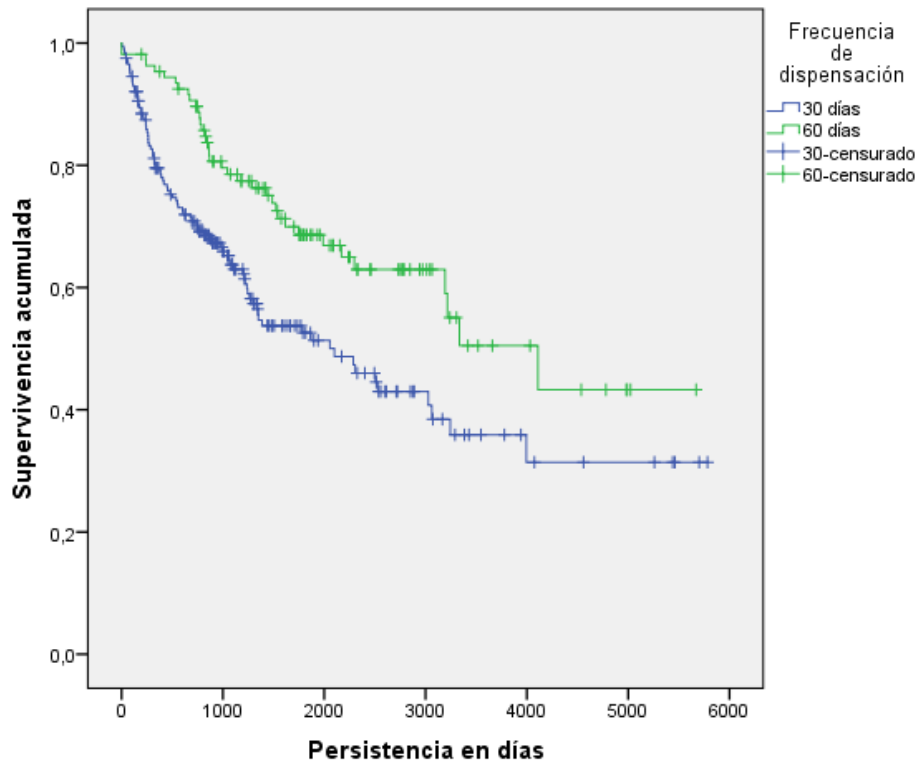


Figura 35 Curvas de persistencia según frecuencia de dispensación eliminando frecuencia de 15 y 90 días

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

En el análisis por regresión de Cox (tabla 28) las variables que mostraron influencia sobre la persistencia fueron el uso de IFN β 1a sc (HR=9,866; IC95%:1,029 - 94,646; p=0,047), el uso de IFN β -1a im (HR=10,213; IC95%: 1,208 - 86,377; p=0,033), la frecuencia de dispensación (HR=1,973; IC95%: 1,298 - 2,999; p=0,001) y la edad al inicio de la línea (HR=0,965; IC95%=0,944 - 0,987; p=0,002)

	HR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Línea de tratamiento	-	-	-	0,640
Medicamento	-	-	-	0,124
IFN β -1a sc	9,866	1,029	94,646	0,047*
IFN β -1a im	10,213	1,208	86,377	0,033*
EDSS al inicio de la línea	1,107	0,955	1,283	0,179
Vía de administración	-	-	-	0,890
Frecuencia de administración	-	-	-	0,086
Frecuencia de dispensación	1,973	1,298	2,999	0,001*
Edad al inicio de la línea	0,965	0,944	0,987	0,002*

Tabla 28 Resultados de la regresión de Cox para la persistencia global. Los resultados estadísticamente significativos (p<0,005) están marcados en la tabla.

En cuanto a la persistencia como variable dicotómica al finalizar el primer año de tratamiento, el 79,6% de los pacientes continuaban con el mismo FAME. Al finalizar el segundo año, este porcentaje era del 70,9%.

Con respecto al análisis bivalente sobre las variables que podrían tener influencia sobre la persistencia al primer año, se encontró que la línea de tratamiento ($\chi^2=1,161$; p=0,560), la vía de administración ($\chi^2=4,384$; p=0,223), la frecuencia de administración ($\chi^2=2,972$; p=0,563) no parecían tener influencia. Las variables que si parecían tenerla fueron el tipo de FAME ($\chi^2=13,231$; p=0,021) y la frecuencia de dispensación ($\chi^2=20,913$; p=0,000). En el análisis por regresión logística (Tabla 29), la única variable que mostró tener influencia fue la frecuencia de dispensación (OR=9,625; 95%IC=3,289 - 28,166; p=0,000).

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

	OR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Línea de tratamiento	-	-	-	0,122
Medicamento	-	-	-	0,618
EDSS al inicio de la línea	1,036	0,810	1,324	0,780
Vía de administración	-	-	-	0,965
Frecuencia de administración	-	-	-	0,648
Frecuencia de dispensación	9,625	3,289	28,166	0,000*
Edad al inicio de la línea	0,992	0,954	1,031	0,684

Tabla 29 Resultados del análisis por regresión logística para la persistencia global al primer año. Los resultados estadísticamente significativos ($p < 0,005$) están marcados en la tabla

En el análisis bivariante de la persistencia al segundo año, se encontró que frecuencia de dispensación ($\chi^2=21,795$; $p=0,000$) parece tener influencia. El resto de variables estudiadas, línea de tratamiento ($\chi^2=0,169$; $p=0,919$), el tipo de FAME ($\chi^2=8,935$; $p=0,112$), vía de administración ($\chi^2=4,386$; $p=0,223$), frecuencia de administración ($\chi^2=3,687$; $p=0,450$), no mostraron influencia sobre la persistencia al segundo año. En el análisis por regresión logística (Tabla 30), la única variable que mostró tener influencia fue la frecuencia de dispensación.

	OR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Línea de tratamiento	-	-	-	0,275
Medicamento	-	-	-	0,088
EDSS al inicio de la línea	1,045	0,840	1,300	0,693
Vía de administración	-	-	-	0,855
Frecuencia de administración	-	-	-	0,198
Frecuencia de dispensación	5,471	-	-	0,000*
Edad al inicio de la línea	0,983	0,950	1,017	0,324

Tabla 30 Resultados del análisis por regresión logística para la persistencia global al segundo año. Los resultados estadísticamente significativos ($p < 0,005$) están marcados en la tabla

PERSISTENCIA PRIMERA LÍNEA

La media de persistencia para la primera línea, estimada por Kaplan-Meier fue de 2.937 días (95%IC 2.550 – 3.323)

Las estimaciones por medicamento, vía de administración, frecuencia de dispensación y frecuencia de administración se muestran en la tabla 31.

		Media	Intervalo de confianza 95%	
			Límite superior	Límite superior
Medicamento	IFNB-1a sc	3.017	2.303	3.731
	IFNB-1a im	2.734	2.261	3.208
	AG	2.636	1.960	3.313
	IFNB-1b sc	2.625	2.550	3.323
Vía de administración	IM	2.735	2.261	3.208
	SC	3.337	2.751	3.924
Frecuencia de dispensación	15 días	124	17	231
	30 días	2.713	2.207	3.220
	60 días	3.344	2.761	3.927
	90 días	336	336	336
Frecuencia de administración	Diario	2.637	1.960	3.314
	Cada 2 días	2.626	1.823	3.429
	1 vez a la semana	2.735	2.261	3.208
	3 veces a la semana	3.017	2.303	3.323

Tabla 31 Resultados de las estimaciones de Kaplan-Meier para persistencia en primera línea.

El test log-rank no reveló diferencias estadísticamente significativas en la persistencia al comparar por medicamento (figura 36) ($\chi^2=2,198$; $p=0,532$), vía de administración (figura 37) ($\chi^2=0,614$; $p=0,433$), frecuencia de administración (figura 38) ($\chi^2= 2,152$; $p=0,541$); aunque sí para la frecuencia de dispensación (figura 39) ($\chi^2=40,998$; $p=0,000$). En el caso de la frecuencia de administración, se observa que las categorías de 15 y 90 días tienen muy pocos casos, para descartar que las diferencias pudieran deberse a la influencia de estos pocos casos, se omiten estas dos categorías y la diferencia de medias sigue siendo estadísticamente significativa (Figura 40) ($\chi^2=5,076$; $p=0,024$).

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

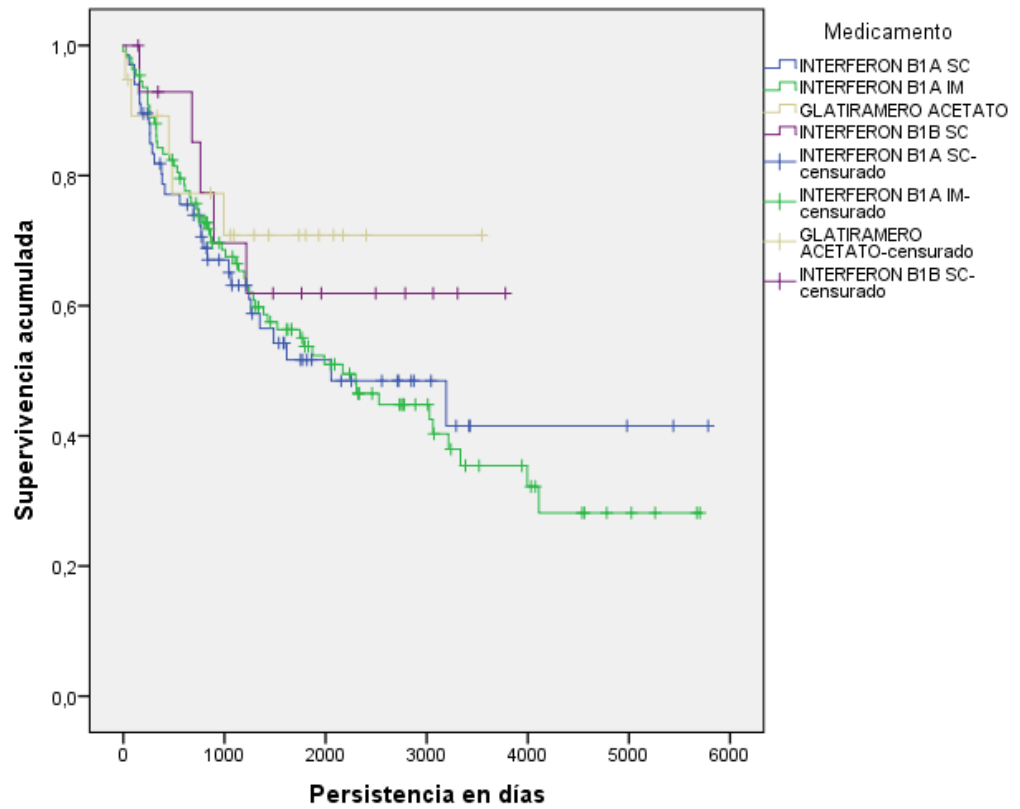


Figura 36 Curvas de persistencia según FAME

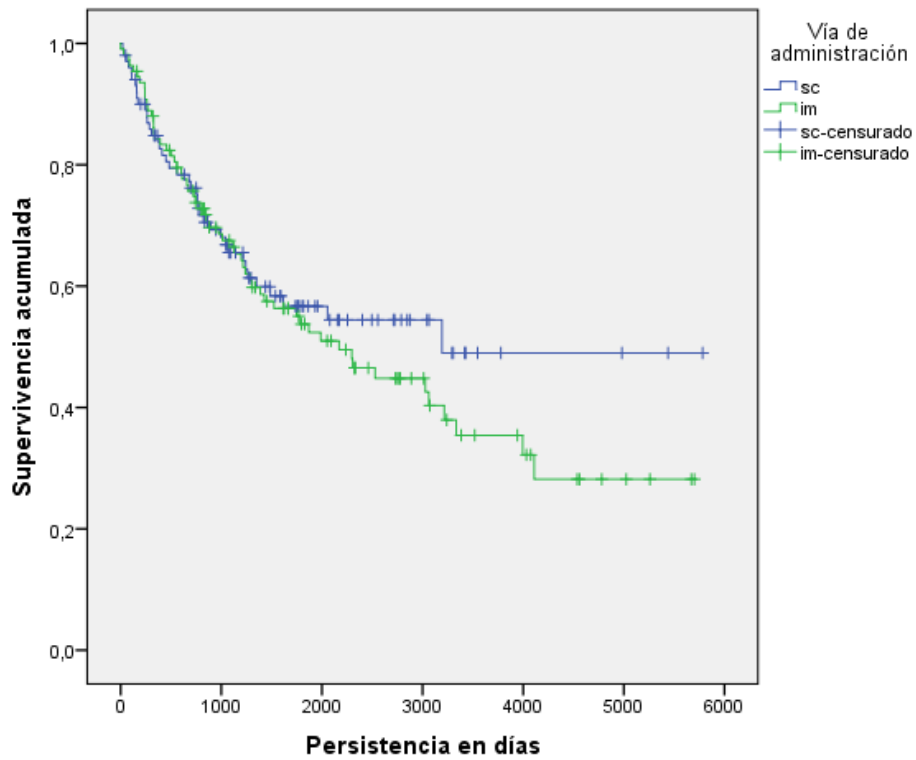


Figura 37 Curvas de persistencia según vía de administración

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

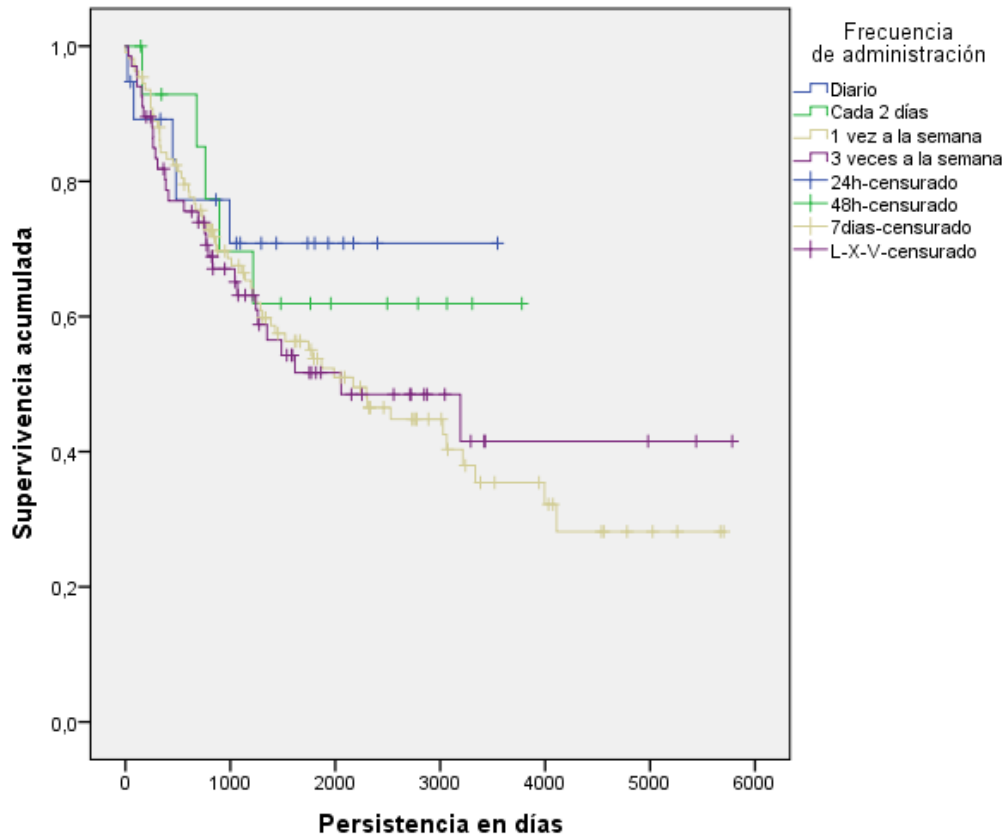


Figura 38 Curvas de persistencia según frecuencia de administración

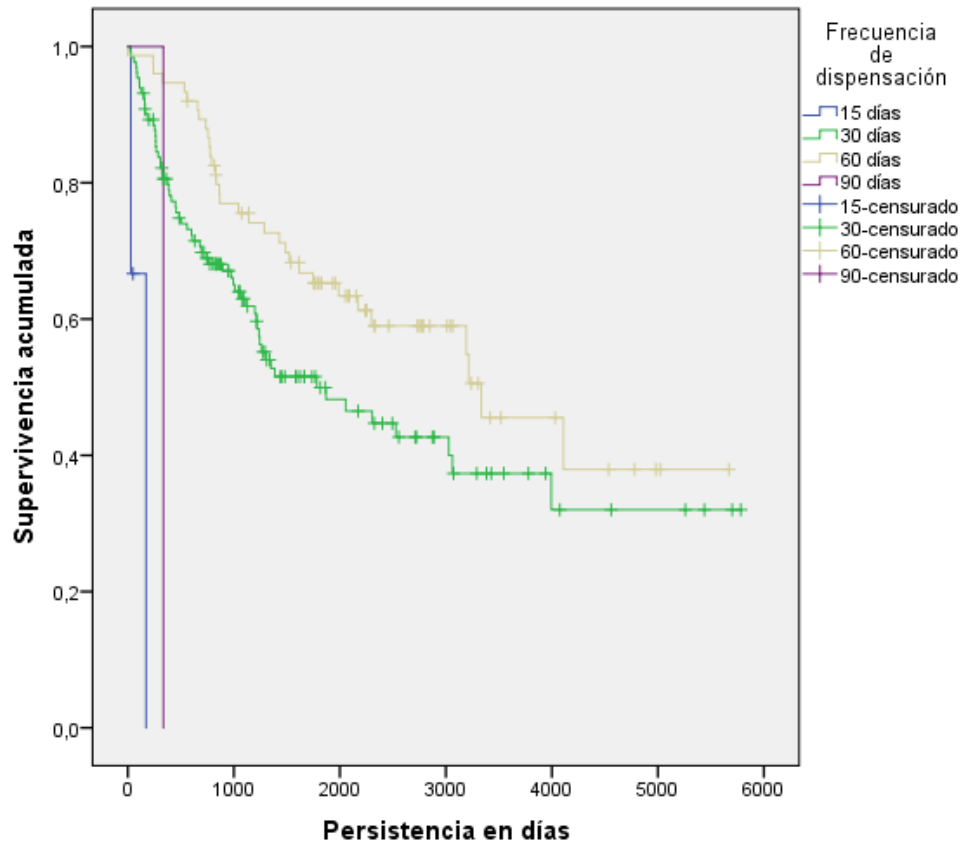


Figura 39 Curvas de persistencia según intervalo de dispensación

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

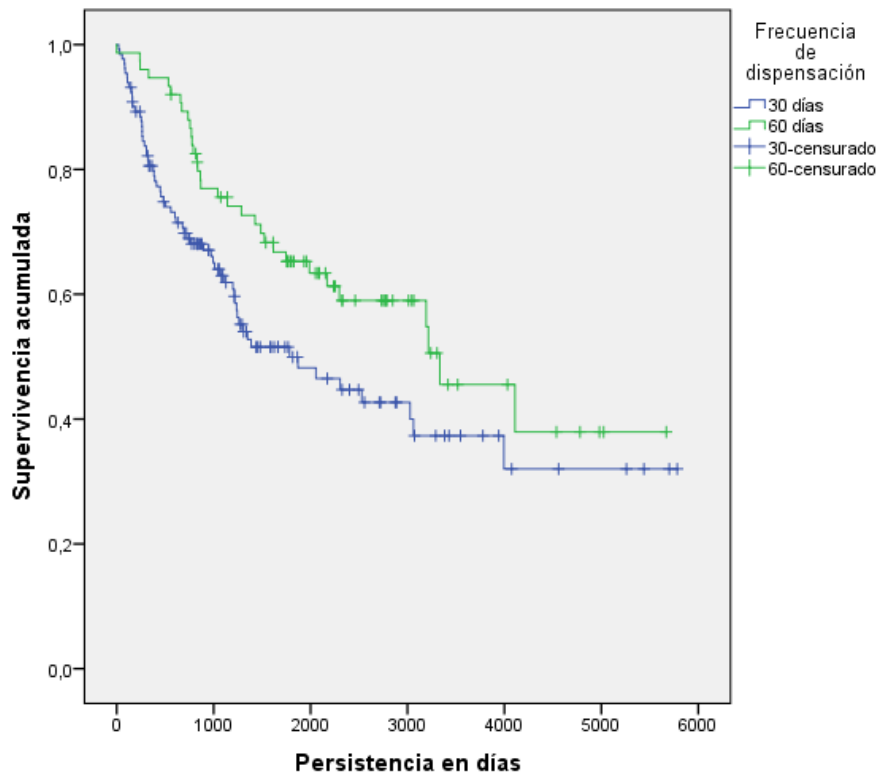


Figura 40 Curvas de persistencia según frecuencia de dispensación, omitiendo frecuencias de 15 y 90 días

En el análisis por regresión de Cox se observa que la variable que parece tener influencia en la persistencia en la primera línea de tratamiento es el tiempo de evolución de la enfermedad (HR=0,992; 95%CI=0,987-0,998; p=0,007). Los resultados para el resto de variables se muestran en la tabla 32.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

	HR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Medicamento	-	-	-	0,630
EDSS al inicio de la línea	1,174	0,992	1,390	0,062
Vía de administración	0,527	0,197	1,411	0,202
Tiempo hasta el diagnóstico	1,000	0,999	1,002	0,567
Tiempo de evolución de la enfermedad	0,992	0,987	0,998	0,007*
Tiempo hasta el inicio del tratamiento	1,212	0,972	1,511	0,088
Frecuencia de administración	-	-	-	0,277
Frecuencia de dispensación	1,513	0,943	2,427	0,086
Edad al inicio de la línea	0,974	0,950	1,000	0,046
Edad al diagnóstico	9,862	0,687	141,635	0,092

Tabla 32 Resultados de la regresión de Cox para la persistencia en primera línea de tratamiento. Los resultados estadísticamente significativos ($p < 0,005$) están marcados en la tabla.

En el análisis de la persistencia como variable dicotómica se encuentra que el 82% de los pacientes continuaban en tratamiento al finalizar el primer año. Al segundo año de tratamiento, el porcentaje de pacientes que continuaba en tratamiento era del 71,8%.

En el análisis bivalente, las variables de edad al inicio ($t = -0,216$; $p = 0,830$), edad al diagnóstico ($t = -0,306$; $p = 0,760$), tiempo al diagnóstico ($t = 1,027$; $p = 0,311$), EDSS al inicio ($t = 1,254$; $p = 0,211$), tipo de FAME ($\chi^2 = 0,684$; $p = 0,877$), vía de administración ($\chi^2 = 0,632$; $p = 0,427$) y la frecuencia de administración ($\chi^2 = 0,612$; $p = 0,894$) no demostraron influencia sobre la persistencia durante el primer año. Las variables que sí demostraron influencia fueron el tiempo hasta el inicio del tratamiento ($t = -2,264$; $p = 0,025$), tiempo de evolución de la enfermedad ($t = -3,461$; $p = 0,001$), frecuencia de administración ($\chi^2 = 28,778$; $p = 0,000$).

En el análisis por regresión logística (tabla 33), la variable que pareció mostrar influencia con la persistencia durante el primer año fue la frecuencia de dispensación (OR=6,199; 95%CI: 1,796 – 21,394; $p = 0,004$).

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

	OR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Medicamento	-	-	-	0,632
EDSS al inicio de la línea	1,270	0,963	1,675	0,091
Vía de administración	0,798	0,157	4,053	0,785
Tiempo hasta el diagnóstico	1,001	0,998	1,003	0,478
Tiempo de evolución de la enfermedad	0,992	0,982	1,001	0,093
Tiempo hasta el inicio del tratamiento	-	-	-	0,997
Frecuencia de administración	-	-	-	0,790
Frecuencia de dispensación	6,199	1,796	21,394	0,004*
Edad al inicio de la línea	-	-	-	0,997
Edad al diagnóstico	-	-	-	0,997

Tabla 33 Resultados del análisis por regresión logística para la persistencia en primera línea al primer año. Los resultados estadísticamente significativos ($p < 0,005$) están marcados en la tabla

Con respecto a la persistencia al segundo año, en el análisis bivariante las variables que mostraron influencia fueron el tiempo hasta el inicio del tratamiento ($t = -3,121$; $p = 0,002$), tiempo de evolución de la enfermedad ($t = -4,045$; $p = 0,000$) y frecuencia de dispensación ($\chi^2 = 24,527$; $p = 0,000$). Las variables edad al inicio del tratamiento ($t = -0,813$; $p = 0,418$), edad al diagnóstico ($t = 0,069$; $p = 0,945$), tiempo hasta el diagnóstico ($t = 0,792$; $p = 0,431$), EDSS al inicio ($t = 1,231$; $p = 0,220$), frecuencia de administración ($\chi^2 = 0,272$; $p = 0,965$), vía de administración ($\chi^2 = 0,191$; $p = 0,662$) y tipo de FAME ($\chi^2 = 0,328$; $p = 0,955$) no mostraron influencia sobre la persistencia al segundo año. En el análisis por regresión logística (Tabla 34), la variable que mostró tener influencia sobre la persistencia al segundo año fue la frecuencia de dispensación (OR=4,306; 95%IC: 1,787 - 10,377; $p = 0,001$).

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

	OR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Medicamento	-	-	-	0,954
EDSS al inicio de la línea	1,246	0,968	1,603	0,088
Vía de administración	0,696	0,155	3,116	0,635
Tiempo hasta el diagnóstico	1,000	0,998	1,003	0,769
Tiempo de evolución de la enfermedad	0,990	0,976	1,004	0,018*
Tiempo hasta el inicio del tratamiento	1,324	0,765	2,291	0,316
Frecuencia de administración	-	-	-	0,404
Frecuencia de dispensación	4,306	1,787	10,377	0,001*
Edad al inicio de la línea	0,032	0	24,955	0,311
Edad al diagnóstico	31,124	0,040	24.251	0,312

Tabla 34 Resultados del análisis por regresión logística para la persistencia en primera línea al segundo año. Los resultados estadísticamente significativos ($p < 0,005$) están marcados en la tabla

PERSISTENCIA SEGUNDA LÍNEA

En la segunda línea de tratamiento, la persistencia media estimada por Kaplan-Meier fue de 2.945 días (95%CI: 2.199 – 3.691).

Las medias de persistencia estimadas por el método de Kaplan-Meier, para cada una de las variables estudiadas se muestran en la tabla 35.

		Media	Intervalo de confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Medicamento	IFN β -1a sc	2.649	1.644	3.653
	IFN β -1a im	1.025	616	1.434
	AG	2.208	1.609	2.807
	NTZ	1.551	647	2.455
Vía de administración	IM	1.025	616	1.435
	SC	2.896	2.089	3.702
	IV	1.551	1.997	2.456
Frecuencia de dispensación	30	2.283	1.454	3.111
	60	4.075	3.244	4.906
	90	2.235	475	3.994
Frecuencia de administración	Diario	2.437	1.913	2.962
	1 vez a la semana	1.205	692	1.719
	3 veces a la semana	2.795	1.752	3.838
	Mensual	1.551	648	2.456

Tabla 35 Resultados de las estimaciones de Kaplan-Meier para persistencia en segunda línea.

Del análisis por Kaplan-Meier se eliminaron, los tratamientos con fingolimod e IFN β -1b sc, de la vía de administración los tratamientos orales y de la frecuencia de administración los tratamientos de administración cada 48h ya para estas características todos los casos eran censurados y la media de persistencia no podía ser calculada.

En el análisis bivalente, las variables medicamento (figura 41) ($\chi^2=6,766$; $p=0,239$), vía de administración (figura 42) ($\chi^2=6,149$; $p=0,105$) y frecuencia de administración (figura 43) ($\chi^2=4,751$; $p=0,314$) no demostraron tener influencia sobre la persistencia como variable continua. La frecuencia de dispensación (figura 44) ($\chi^2=44,553$; $p=0,000$) según este análisis sí que parece tener influencia sobre la persistencia, se omitió la frecuencia de 15 días ya que solo contaba con 1 paciente y se realizó un análisis

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

excluyendo los pacientes con una dispensación de 90 días comprobándose que la diferencia de medias continuaba siendo estadísticamente significativa (Figura 45) ($\chi^2=6,177$; $p=0,013$).

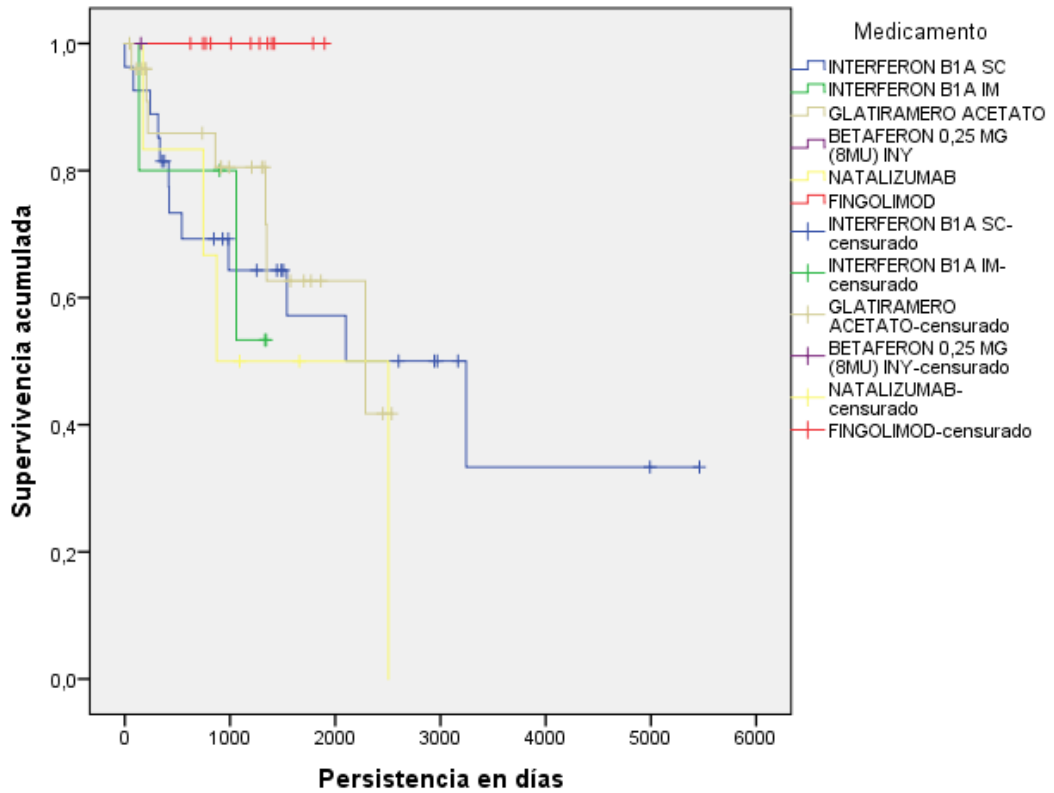


Figura 41 Curvas de persistencia en segunda línea según medicamento

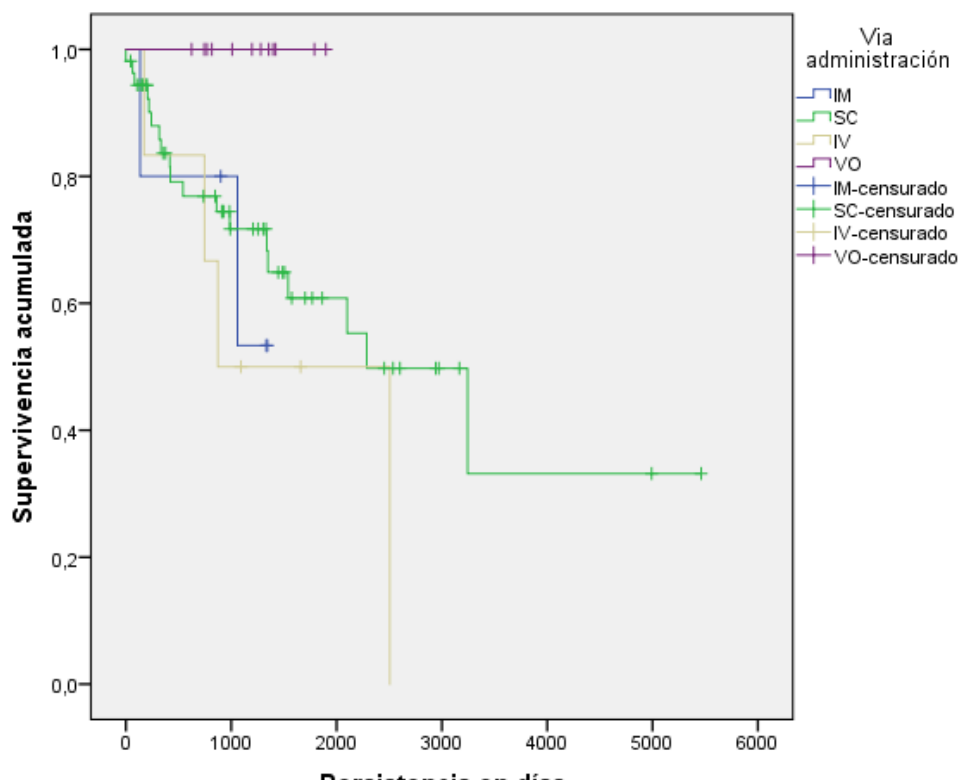


Figura 42 Curvas de persistencia en segunda línea según vía de administración

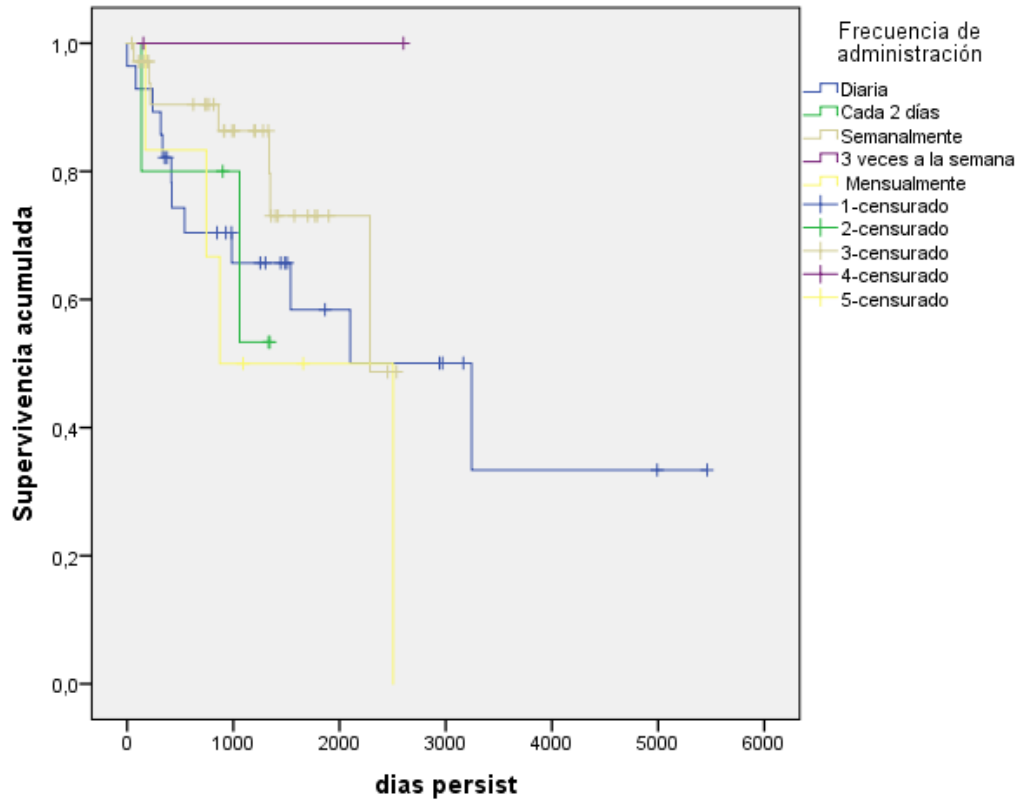


Figura 44 Curvas de persistencia en segunda línea según frecuencia de administración

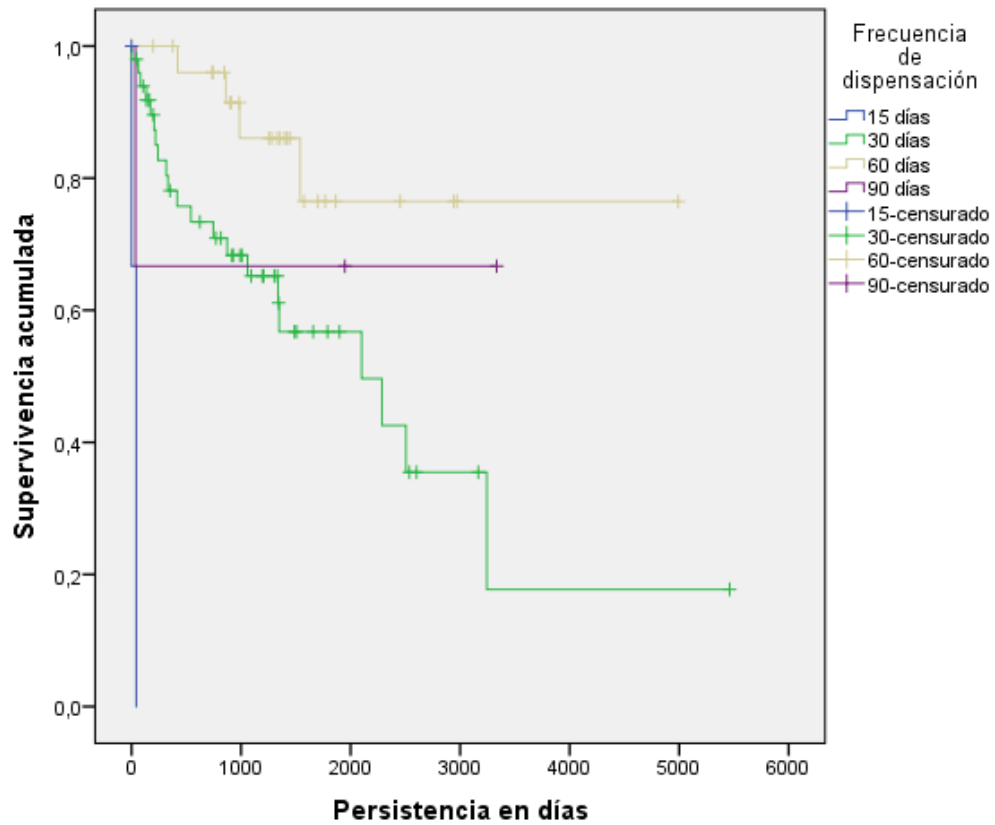


Figura 43 Curvas de persistencia en segunda línea según frecuencia de dispensación.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

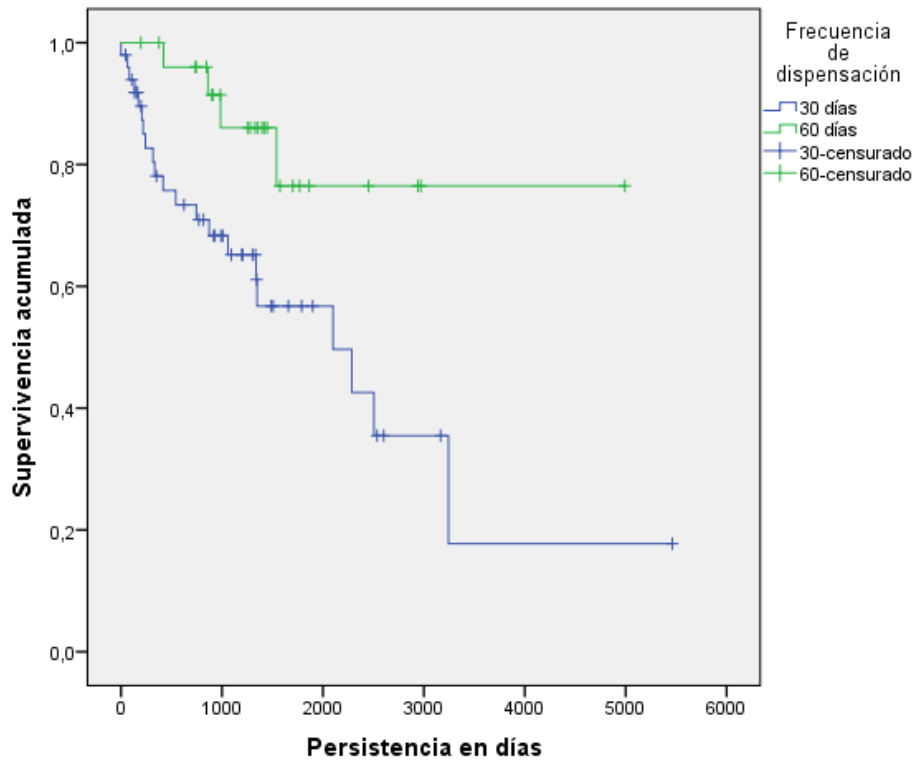


Figura 45 Curvas de persistencia en segunda línea según frecuencia de dispensación, omitiendo las frecuencias de 15 y 90 días

Con respecto al análisis por regresión de Cox (Tabla 36), la única variable que parece tener influencia fue la frecuencia dispensación de medicamento (HR=3,851; 95%IC: 1,112-13,342; $p=0,033$).

	HR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Vía de administración	-	-	-	0,891
Frecuencia de administración	-	-	-	0,945
Medicamento	-	-	-	0,975
Frecuencia de dispensación	3,851	1,112	13,342	0,033
Edad al inicio de la línea	0,963	0,908	1,022	0,219
EDSS al inicio de la línea	1,113	0,813	1,522	0,050

Tabla 36 Resultados de la regresión de Cox para la persistencia en segunda línea de tratamiento. Los resultados estadísticamente significativos ($p<0,005$) están marcados en la tabla.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Al final del primer año de tratamiento, el 71,8% de los pacientes continuaban en tratamiento con el mismo fármaco. Al finalizar el segundo año, el porcentaje de pacientes que continuaba en tratamiento con el mismo FAME de segunda línea era del 65,9%.

En el análisis bivalente sobre la persistencia primer año las variables tipo de FAME ($\chi^2=10,070$, $p=0,073$), vía de administración ($\chi^2=6,531$, $p=0,088$), frecuencia de administración ($\chi^2=1,020$, $p=0,907$) y EDSS al inicio de la línea ($t=0,271$; $p=0,787$) no demostraron tener ninguna influencia. Por otro lado, sí mostró influencia sobre la persistencia en el primer año la frecuencia de dispensación ($\chi^2=19,376$; $p=0,000$).

En el análisis bivalente, no demostraron influencia sobre la persistencia al segundo año las variables tipo de FAME ($\chi^2=7,725$, $p=0,172$), vía de administración ($\chi^2=6,132$, $p=0,105$), frecuencia de administración ($\chi^2=2,281$, $p=0,684$), EDSS al inicio de la línea ($t=0,809$; $p=0,421$). La variable que mostró influencia fue la frecuencia de dispensación ($\chi^2=15,376$; $p=0,002$).

El análisis por regresión no reveló que ninguna de las covariables estudiadas tuviera influencia sobre la persistencia al primer año (Tabla 37). En cuanto a la persistencia al segundo año (tabla 38), la única variable que pareció demostrar influencia fue la frecuencia de dispensación (OR=15,556; 95%IC: 1,928 - 125,484; $p=0,010$).

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

	OR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Medicamento	-	-	-	1,000
EDSS al inicio de la línea	1,121	0,658	1,911	0,674
Vía de administración	-	-	-	1,000
Frecuencia de administración	-	-	-	1,000
Frecuencia de dispensación	-	-	-	0,998
Edad al inicio de la línea	0,988	0,905	1,080	0,795

Tabla 37 Resultados del análisis por regresión logística para la persistencia en segunda línea al primer año. Los resultados estadísticamente significativos ($p < 0,005$) están marcados en la tabla

	OR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Medicamento	-	-	-	1,000
EDSS al inicio de la línea	1,236	0,747	2,044	0,878
Vía de administración	-	-	-	0,999
Frecuencia de administración	-	-	-	1,000
Frecuencia de dispensación	15,556	1,928	125,484	0,010*
Edad al inicio de la línea	0,994	0,917	1,077	0,878

Tabla 38 Resultados del análisis por regresión logística para la persistencia en segunda línea al segundo año. Los resultados estadísticamente significativos ($p < 0,005$) están marcados en la tabla

PERSISTENCIA TERCERA LÍNEA Y SIGUIENTES

La persistencia media estimada por Kaplan-Meier fue de 2.703 días (95%CI: 2.138 – 3.268).

Las medias de persistencia estimadas por el método de Kaplan-Meier, para cada una de las variables categóricas estudiadas se muestran en la tabla 39.

		Media	Intervalo de confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Medicamento	NTZ	2.355	1.889	2.821
	AG	1.881	874	2.888
	Fingolimod	1.104	959	1.250
Vía de administración	SC	2.135	1.212	3.057
	IV	2.355	1.889	2.821
	VO	1.104	959	1.250
Frecuencia de dispensación	30	2.021	1.511	2.531
	60	3.137	2.188	4.086
Frecuencia de administración	Diaria	2.437	1.705	3.168
	Mensual	2.387	1.975	2.799

Tabla 39 Resultados de las estimaciones de Kaplan-Meier para persistencia en tercera línea y siguientes.

Del análisis por Kaplan-Meier se eliminaron, los tratamientos con IFN β -1a sc, ya que todos los casos eran censurados y la media de persistencia no podía ser calculada.

En el análisis bivariante, las variables medicamento (figura 46) ($\chi^2=6,465$; $p=0,091$), vía de administración (figura 47) ($\chi^2=3,958$; $p=0,138$), frecuencia de administración (figura 48) ($\chi^2=1,980$; $p=0,167$), ni frecuencia de dispensación (figura 49) ($\chi^2= 0,584$; $p= 0,445$) no demostraron tener influencia sobre la persistencia como variable continua.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

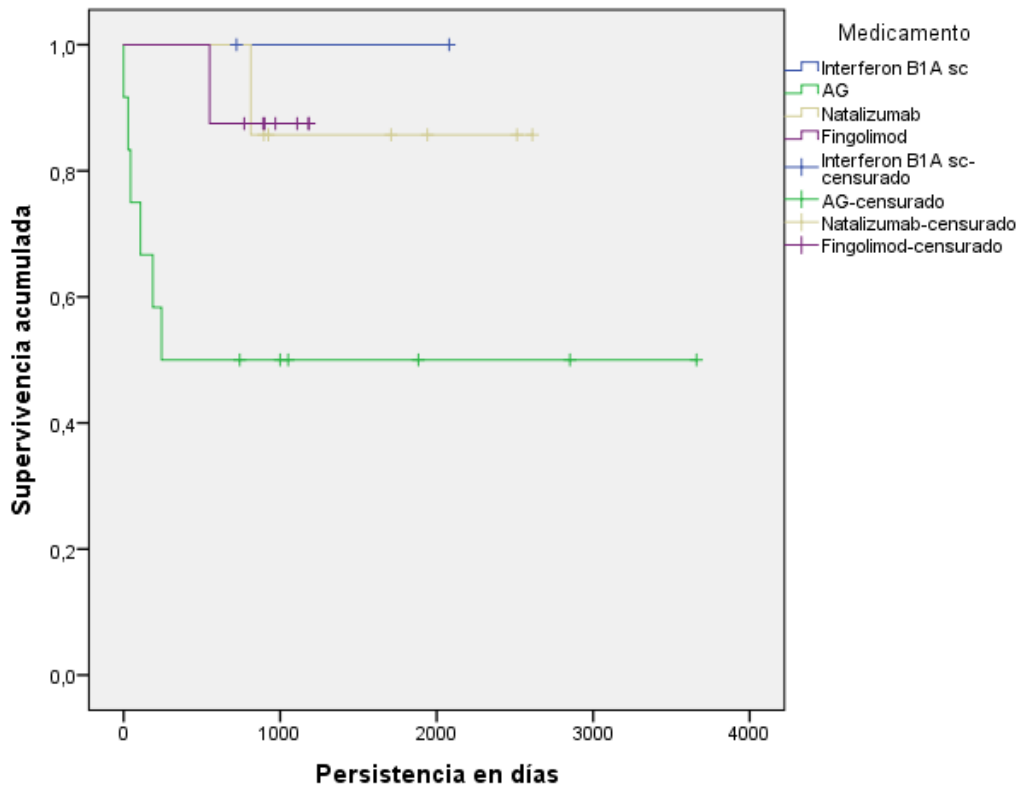


Figura 46 Curvas de persistencia en tercera línea según FAME

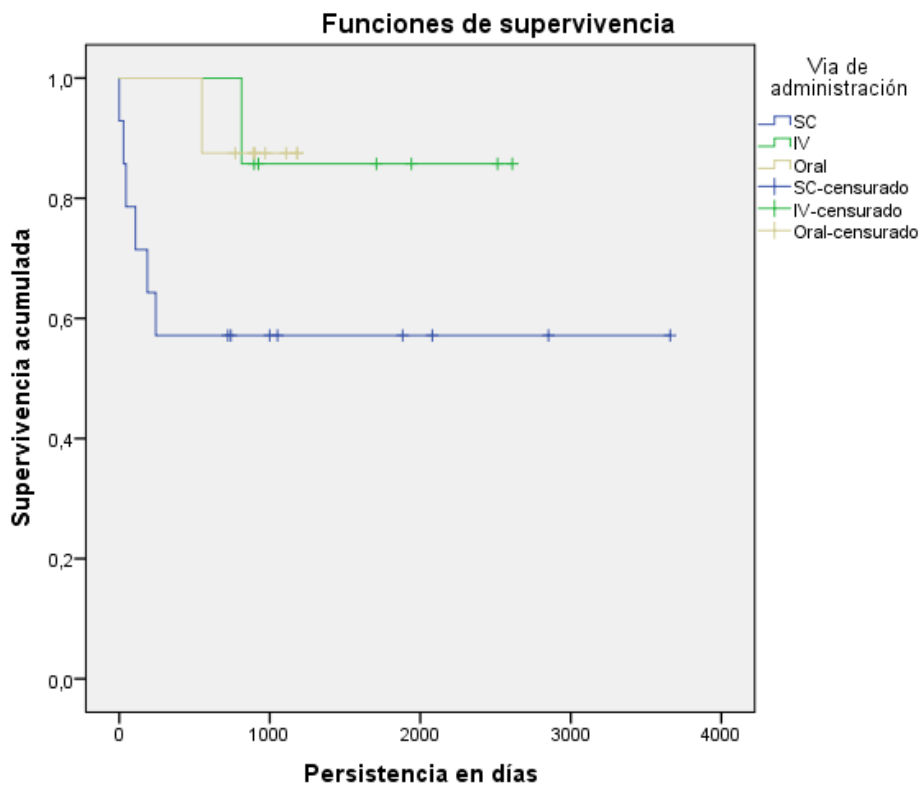


Figura 47 Curvas de persistencia en tercera línea según vía de administración

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

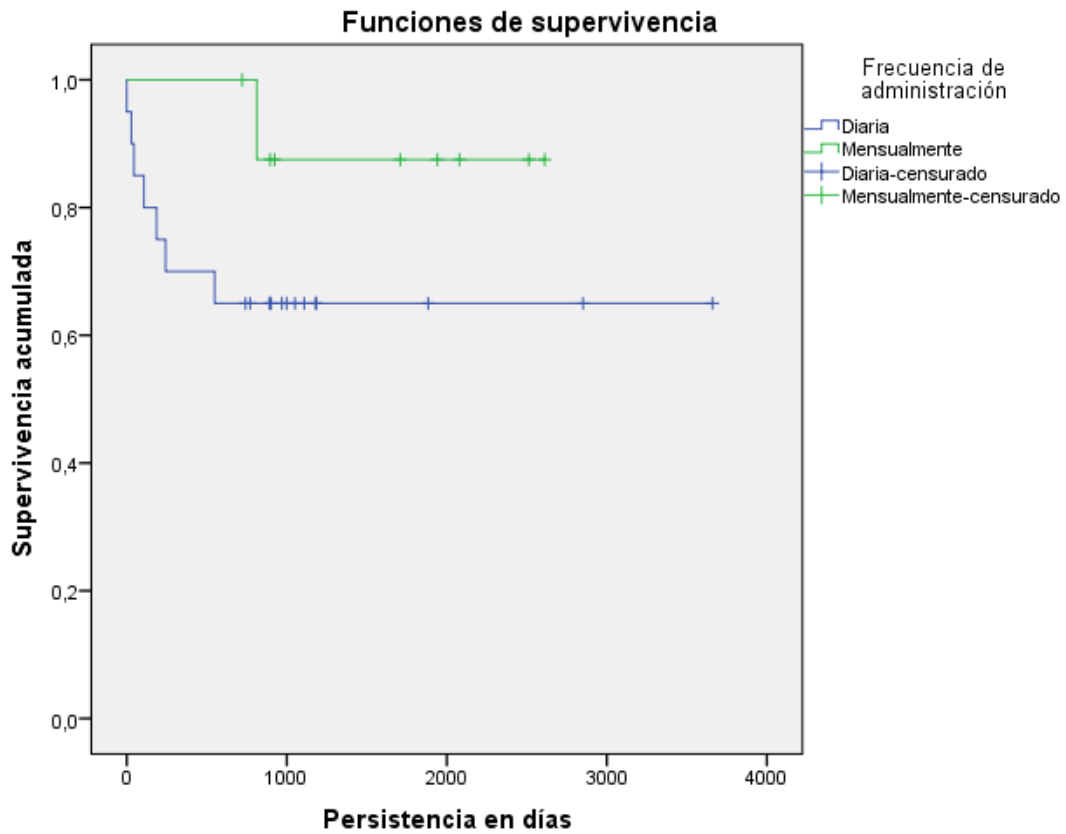


Figura 498 Curvas de persistencia en tercera línea según frecuencia de administración

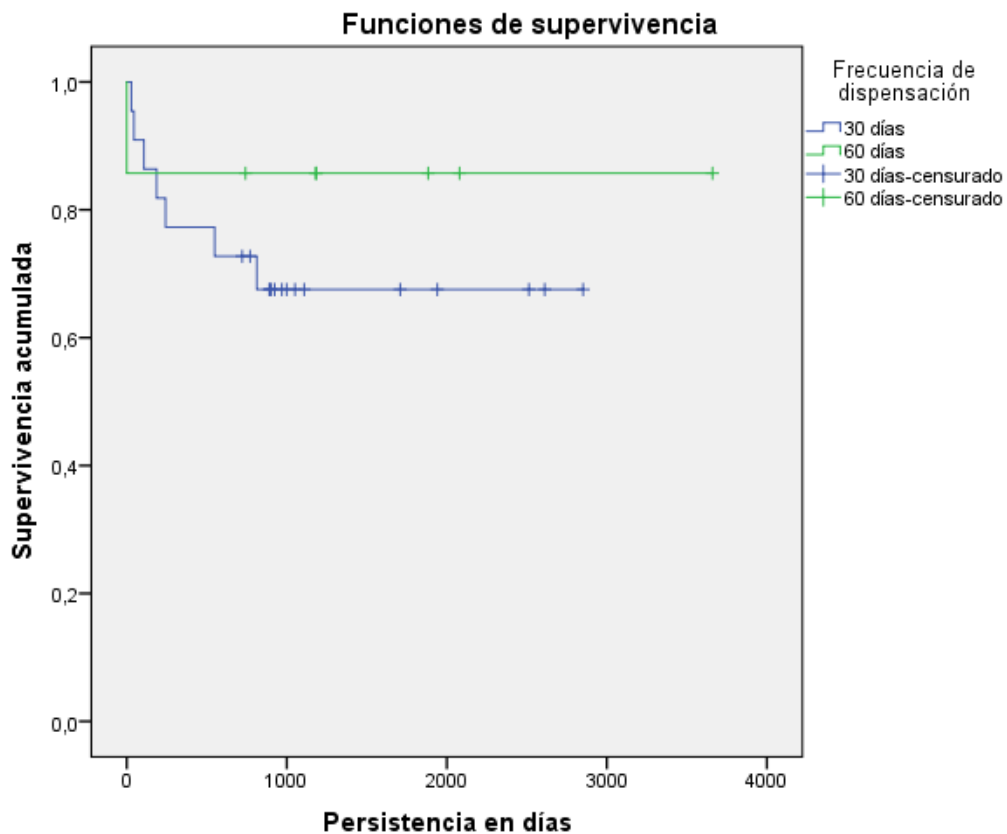


Figura 489 Curvas de persistencia en tercera línea según frecuencia de dispensación

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

En el análisis por regresión de Cox (Tabla 40), ninguna de las variables incluidas mostró influencia sobre la persistencia.

	HR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Vía de administración	-	-	-	0,114
Frecuencia de administración	-	-	-	0,959
Medicamento	-	-	-	0,988
Frecuencia de dispensación	3,150	0,341	29,104	0,312
Edad al inicio de la línea	1,003	0,892	1,128	0,957
EDSS al inicio de la línea	1,061	0,614	1,835	0,832

Tabla 40 Resultados de la regresión de Cox para la persistencia en tercera y siguientes líneas de tratamiento. Los resultados estadísticamente significativos ($p < 0,005$) están marcados en la tabla.

Al final del primer año de tratamiento, el 72,8% de los pacientes continuaban en tratamiento con el mismo fármaco. Al finalizar el segundo año, el porcentaje de pacientes que continuaba en tratamiento con el mismo FAME de segunda línea era del 69%.

En el análisis bivalente de la persistencia al primer año, no mostraron ninguna influencia las variables frecuencia de dispensación ($\chi^2=0,231$; $p=0,631$), frecuencia de administración ($\chi^2=3,404$; $p=0,065$), edad al inicio de la línea ($t= -0,485$; $p=0,632$) y EDSS al inicio de la línea ($t= -0,953$, $p= 0,373$). Sí mostraron influencia las variables tipo de FAME ($\chi^2=10,717$; $p=0,013$) y vía de administración ($\chi^2=8,106$; $p=0,017$).

En cuanto a la al análisis bivalente de la persistencia al segundo año las variables tipo de FAME ($\chi^2=7,838$; $p=0,049$), frecuencia de administración ($\chi^2=4,152$; $p=0,042$) si mostraron influencia. Las que variables que no mostraron fueron frecuencia de dispensación ($\chi^2=0,489$; $p=0,484$), vías de administración ($\chi^2=5,498$; $p=0,064$), Edad al inicio de la línea ($t= -0,618$; $p=0,542$) ni EDSS al inicio de la línea ($t= -1,096$; $p=0,283$).

El análisis por regresión no reveló que ninguna de las covariables estudiadas tuviera influencia sobre la persistencia ni al primer ni al segundo año (tabla 41 y 42).

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

	OR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Medicamento	-	-	-	1,000
EDSS al inicio de la línea	0,836	0,370	1,891	0,667
Vía de administración	-	-	-	1,000
Frecuencia de administración	-	-	-	0,962
Frecuencia de dispensación	6,776	0,315	145,540	0,221
Edad al inicio de la línea	1,010	0,868	1,175	0,899

Tabla 41 Resultados del análisis por regresión logística para la persistencia en tercera línea al primer año. Los resultados estadísticamente significativos ($p < 0,005$) están marcados en la tabla

	OR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Medicamento	-	-	-	0,595
EDSS al inicio de la línea	0,897	0,437	1,847	0,768
Vía de administración	-	-	-	1
Frecuencia de administración	-	-	-	1
Frecuencia de dispensación	7,044	0,422	117,677	0,174
Edad al inicio de la línea	0,999	0,862	1,157	0,984

Tabla 42 Resultados del análisis por regresión logística para la persistencia en tercera línea al segundo año. Los resultados estadísticamente significativos ($p < 0,005$) están marcados en la tabla

ADHERENCIA

PRIMERA LINEA

La media de TPM global para la primera línea de tratamiento fue de 96,4% ($\pm 10,9\%$). El porcentaje de pacientes que pudieron ser considerados como adherentes fue del 88,5%.

Primer año

Al realizar en análisis bivalente de las variables que podrían tener influencia en la adherencia durante el primer año de tratamiento, las únicas variables que aparecieron como relacionadas con la adherencia al primer año fue el tipo de medicamento ($\chi^2=8,751$; $p=0,036$).

Al realizar el análisis por regresión logística (tabla 43), ninguna de las variables reveló tener influencia estadísticamente significativa.

	OR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Medicamento	-	-	-	0,239
Edad al inicio de la línea	-	-	-	0,998
Edad al diagnóstico	-	-	-	0,998
Tiempo hasta el inicio del tratamiento	-	-	-	0,998
Tiempo hasta el diagnóstico	0,999	0,996	1,001	0,340
Tiempo de evolución de la enfermedad	0,988	0,975	1,002	0,340
EDSS al inicio	0,788	0,503	1,236	0,299
Frecuencia de dispensación	-	-	-	0,834
Frecuencia de administración	-	-	-	0,143
Vía de administración	-	-	-	0,998

Tabla 43 Resultados del análisis por regresión logística para la adherencia en primera línea al primer año. Las variables con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$) están marcadas en la tabla.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Segundo año

En el análisis bivalente, las variables que aparecieron como relacionadas con la adherencia al segundo año fueron la vía de administración del medicamento ($\chi^2=6,743$; $p=0,009$) y la frecuencia de dispensación ($\chi^2= 16,162$; $p=0,000$).

En el análisis por regresión logística (tabla 44), la frecuencia de dispensación (30 días) sí mostró influencia estadísticamente significativa en la adherencia (OR: 0,256; 95%IC= 0,104 - 0,630; $p=0,003$).

	OR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Medicamento	-	-	-	0,922
Edad al inicio de la línea	-	-	-	0,990
Edad al diagnóstico	-	-	-	0,990
Tiempo hasta el inicio del tratamiento	0,725	0,399	1,317	0,292
Tiempo hasta el diagnóstico	-	-	-	1,000
Tiempo de evolución de la enfermedad	-	-	-	0,999
EDSS al inicio	0,875	0,639	1,198	0,406
Frecuencia de dispensación	0,238	0,091	0,619	0,003*
Frecuencia de administración	-	-	-	0,878
Vía de administración	-	-	-	0,343

Tabla 44 Resultados del análisis por regresión logística para la adherencia en primera línea al segundo año. Las variables con diferencias estadísticamente significativas ($p<0,005$) están marcadas en la tabla.

Tercer año

En el análisis bivalente, la variable que apareció como relacionada con la adherencia al tercer año fue la frecuencia de dispensación ($\chi^2= 5,715$; $p=0,017$).

Sin embargo, en el análisis por regresión logística (tabla 45), ninguna de las variables estudiadas demostró tener influencia estadísticamente significativa sobre la adherencia al tercer año.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

	OR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Medicamento	-	-	-	0,645
Edad al inicio de la línea	-	-	-	0,999
Edad al diagnóstico	-	-	-	0,999
Tiempo hasta el inicio del tratamiento	-	-	-	0,999
Tiempo hasta el diagnóstico	0,983	0,967	1,000	0,050
Tiempo de evolución de la enfermedad	-	-	-	1,000
EDSS al inicio	1,282	0,729	2,254	0,388
Frecuencia de dispensación	0,338	0,082	1,398	0,134
Frecuencia de administración	-	-	-	0,451
Vía de administración	0,731	0,050	10,670	0,819

Tabla 45 Resultados del análisis por regresión logística para la adherencia en primera línea al tercer año. Las variables con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$) están marcadas en la tabla.

Cuarto año

En el análisis bivalente, las variables que aparecieron como relacionadas con la adherencia al cuarto año fueron edad al inicio ($p=0,000$) y la edad al diagnóstico ($p=0,002$).

En el análisis por regresión logística (tabla 46), ninguna de las variables estudiadas demostró tener influencia estadísticamente significativa sobre la adherencia al tercer año.

	OR	Intervalo de confianza 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Medicamento	-	-	-	0,999
Edad al inicio de la línea	1,052	0,707	1,566	0,802
Edad al diagnóstico	1,132	0,781	1,640	0,513
Tiempo hasta el inicio del tratamiento	-	-	-	1,000
Tiempo hasta el diagnóstico	-	-	-	1,000
Tiempo de evolución de la enfermedad	1,005	0,978	1,033	0,724
EDSS al inicio	0,871	0,436	1,737	0,694
Frecuencia de dispensación	1,211	0,301	4,878	0,788
Frecuencia de administración	-	-	-	0,609
Vía de administración	-	-	-	0,999

Tabla 46 Resultados del análisis por regresión logística para la adherencia en primera línea al cuarto año. Las variables con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$) están marcadas en la tabla.

Quinto año y siguientes

A partir del quinto año, ninguna de las variables estudiadas reveló influencia estadísticamente significativa sobre la adherencia al tratamiento.

SEGUNDA LINEA

La media de TPM global para la primera línea de tratamiento fue de 95,6% ($\pm 15,9\%$). El porcentaje de pacientes que pudieron ser considerados como adherentes fue del 86,6%.

Ninguna de las variables estudiadas mostró influencia sobre la adherencia en ningún año de tratamiento.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD SEGÚN EL GAP CONSIDERADO PARA LA DEFINICIÓN DE PERSISTENCIA Y LA IDONEIDAD DEL GAP SELECCIONADO.

Se incluyeron un total de 325 episodios de tratamiento para el análisis del gap. Los tiempos de gap considerados fueron 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 y 120 días.

La media de tiempo global para discontinuación del tratamiento, según la estimación de Kaplan-Meier, fue de 1.784 días (95% CI: 1.586–1.981).

Las medias de tiempo hasta discontinuación según los diferentes gap definidos, estimadas por Kaplan-Meier fueron: 542 (95% CI: 420-663), 1,142 (95% CI: 954-1,329), 1,792 (95% CI: 1,285-2,298), 2,170 (95% CI: 1,630-2,709), 2,528 (95% CI: 1,742-3,313), 3,028 (95% CI: 2,281-3,774), 3,062 (95% CI: 2,017 – 4.106), 2,977 (95% CI: 2,359-3,594), para los gap de 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 y 120 días respectivamente (Figura 50).

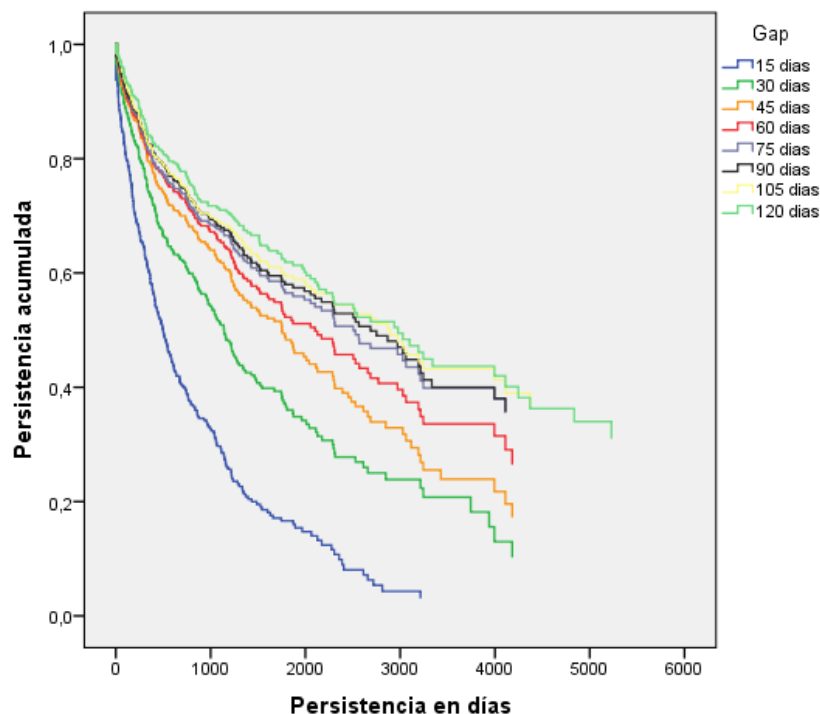


Figura 50 Curvas de Kaplan-Meier para cada uno de los gap considerados Se observa que en la representación gráfica, a partir de un gap de 60 días la diferencia entre las curvas es muy reducida.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Los resultados del test de log-rank para cada pareja de gap considerados se muestran en la tabla 47. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones los gap de 15 y 30 días con el resto de gap considerados. También se encontraron diferencias en la comparación del gap de 45 días con todos los demás valores excepto con el de 60 días. No se encontraron diferencias en las comparaciones de los gap de 60, 75, 90, 105 y 120 días.

Gap	15 días		30 días		45 días		60 días		75 días		90 días		105 días		120 días	
	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	P	χ^2	p	χ^2	Sig.	χ^2	p	χ^2	Sig.	χ^2	p
15 días			36,915	0,000	73,933	0,000	97,739	0,000	112,286	0,000	120,801	0,000	121,630	0,000	132,215	0,000
30 días	36,915	0,000			6,139	0,013	14,962	0,000	22,619	0,000	26,061	0,000	27,464	0,000	30,968	0,000
45 días	73,933	0,000	6,139	0,013			2,066	0,151	5,792	0,016	7,513	0,006	8,394	0,004	9,973	0,002
60 días	97,739	0,000	14,962	0,000	2,066	0,151			0,965	0,326	1,697	0,193	2,178	0,140	2,889	0,089
75 días	112,286	0,000	22,619	0,000	5,792	0,016	0,965	0,326			0,096	0,757	0,233	0,630	0,445	0,505
90 días	120,801	0,000	26,061	0,000	7,513	0,006	1,697	0,193	0,096	0,757			0,032	0,859	0,130	0,718
105 días	121,630	0,000	27,464	0,000	8,394	0,004	2,178	0,140	0,233	0,630	0,032	0,859			0,033	0,855
120 días	132,215	0,000	30,968	0,000	9,973	0,002	2,889	0,089	0,445	0,505	0,130	0,718	0,033	0,855		

Tabla 47 Resultados del test Log-rank para cada pareja de gap. χ^2 representa los valores del test de Chi-cuadrado, las diferencias estadísticamente significativas entre cada pareja de gaps se representa con $p < 0.05$

Tras 12 meses tras el inicio del FAME, una mediana del 26% (IQR: 30-24%) de pacientes habían discontinuado el tratamiento para todos los gap considerados. De aquellos a los que se pudo seguir un mínimo de 24 meses se encontró que discontinuaron el tratamiento una mediana del 36% (IQR: 42-34%). Se observa que la mediana de persistencia medida al año y a los dos años tras el inicio de la línea se incrementa a medida que se considera un gap mayor (Figura 51).

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

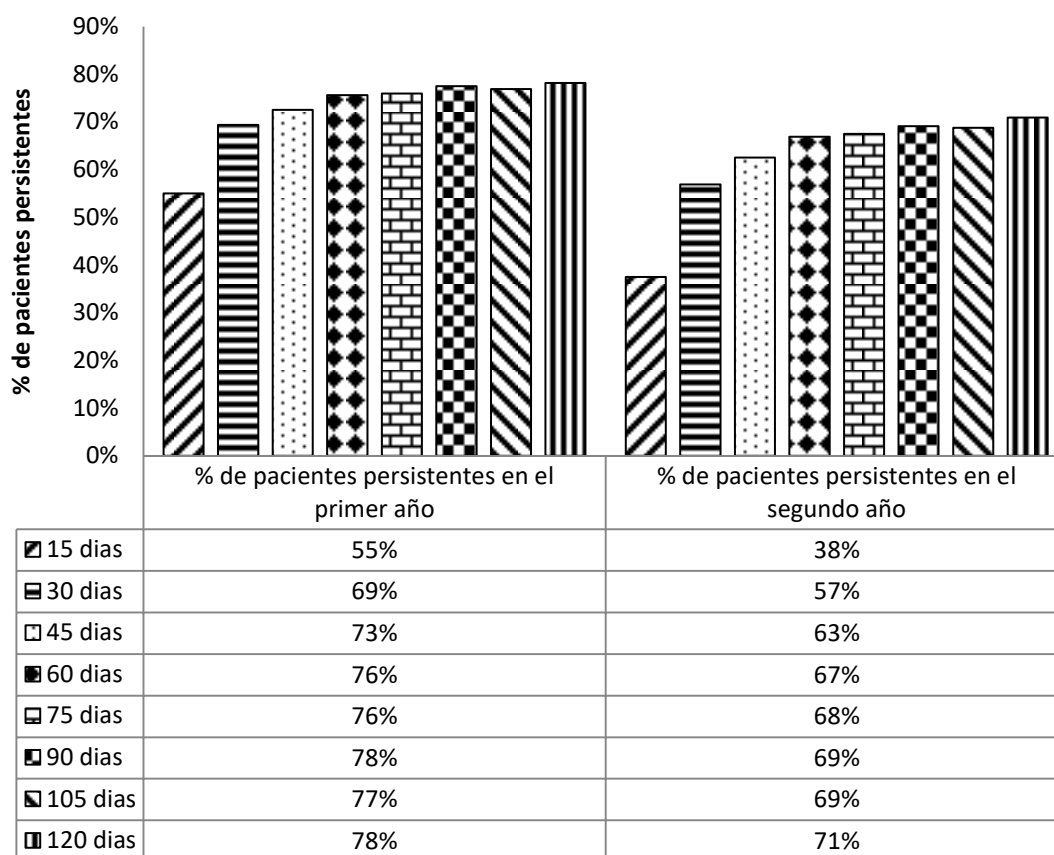


Figura 51 Evolución de la persistencia al primer y segundo año en función del gap considerado. Se observa cómo, en la representación gráfica, a partir de un gap de 60 días la diferencia entre las gráficas es menor.

Cuando se compara por el test de McNemar, la persistencia como variable dicotómica para el primer y segundo año de tratamiento, se encuentran diferencias estadísticamente significativas cuando se consideran los gap de 15 frente a 30 días ($p=0,000$). Estas diferencias también se encuentran al comparar los gap de 45 frente a 60 días ($p= 0,013$) en el primer año de tratamiento, y en las comparaciones de los gap 15 frente a 30 días ($p=0,000$), 30 frente a 45 días gap ($p= 0,01$), 45 frente a 60 días ($p= 0,01$), y 105 frente a 120 días ($p= 0,016$) en el segundo año de tratamiento.

INFLUENCIA DE LOS FACTORES NEUROPSICOLÓGICOS, LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN Y LA CALIDAD DE VIDA EN LA ADHERENCIA Y LA PERSISTENCIA.

Para la realización de este análisis, del total de 210 pacientes se pudieron incluir finalmente un total de 66 pacientes, de los cuales un 67% eran mujeres. La mediana de edad al inicio de la línea era de 37 años (IQR: 37,75-43,00). La forma clínica mayoritaria (98,5%) fue la EMRR y la EDSS media al inicio de la línea fue de 0,5 ($\pm 0,8$).

El 59,1% de los pacientes estaban en primera línea de tratamiento y el 30,3% en segunda línea.

La TPM media fue del 96,6% ($\pm 6,2\%$) y el porcentaje de pacientes clasificados como adherentes fue del 90,9%.

Con respecto a la vía de administración, encontramos la siguiente distribución: el 48,5% de los tratamientos eran de administración subcutánea (22,7% AG, 21,2% IFN β -1a sc, 4,5% IFN β -1b sc), el 24,2% eran de administración intramuscular (IFN β -1a im) y el 27,3% era de administración oral (16,7% fingolimod, 7,6% teriflunomida, 3% DMF).

La media de tiempo hasta la discontinuación, estimada por Kaplan-Meier fue de 3.769 días (95%IC: 3.158-4.379). Analizando la persistencia como variable dicotómica, en el tratamiento encontramos que el 93,9% y el 80,3% de los pacientes continuaban con el mismo tratamiento al finalizar el primer y el segundo año tras la evaluación neuropsicológica respectivamente.

El análisis por regresión de logística de la relación de la adherencia con los resultados de los diferentes test no mostró relación de ninguno de ellos con la adherencia (tabla 48).

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Variable	OR	IC _{95%}		P
		Inferior	Superior	
Puntuación test Cubos	1,011	0,717	1,427	0,949
Puntuación test textos I	1,043	0,566	1,921	0,893
Puntuación test textos II	1,275	0,565	2,877	1,275
% retención de textos	0,974	0,917	1,034	0,322
Puntuación test escenas I	1,582	0,803	3,117	0,185
Puntuación test escenas II	0,667	0,354	1,259	0,212
% retención escenas	1,002	0,979	1,025	0,875
CTMT I	1,271	0,930	1,737	0,133
CTMT II	1,120	0,924	1,358	0,248
CTMT III	0,904	0,708	1,155	0,421
CTMT IV	1,092	0,859	1,388	0,474
CTMT V	1,076	0,878	1,319	0,478
CTMT índice	0,684	0,313	1,494	0,341
PASAT aciertos	1,027	0,982	1,073	0,247
PASAT Tiempo	0,996	0,957	1,036	0,840
FDT lectura	1,042	0,930	1,167	0,478
FDT conteo	0,954	0,884	1,030	0,229
FDT elección	0,932	0,769	1,131	0,477
FDT alternancia	1,050	0,971	1,135	0,220
FDT inhibición	1,085	0,928	1,268	0,304
FDT flexibilidad	0,966	0,914	1,022	0,231
BDI	0,967	0,761	1,182	0,740
STAI estado	0,973	0,925	1,023	0,286
STAI rasgo	1,032	0,979	1,087	0,239
EQ-5D salud hoy	0,968	0,903	1,039	0,372

Tabla 48 Resultados del análisis por regresión de log y su relación con los resultados de los test neuropsicológicos y de calidad de vida.

Con respecto a la persistencia como variable continua, el análisis (tabla 49) reveló que las variables que parecen tener influencia son la puntuación en el EQ-5D sobre salud hoy (HR=0,970; 95%IC: 0,946-0,995) y la puntuación en el test EQ-5D sobre autocuidado (HR=0,187; 95%IC: 0,049-0,710). En el análisis de la persistencia como variable dicotómica a 1 y 2 años, el resultado de ninguno de los test mostró influencia.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Variable	HR	IC _{95%}		p
		Inferior	Superior	
Puntuación test Cubos	-	-	-	0,141
Puntuación test textos I	45,559	0,896	2.316	0,057
Puntuación test textos II	0,027	0,000	1,932	0,097
% retención de textos	1,091	0,929	1,281	0,288
Puntuación test escenas I	2,769	0,092	83,661	0,558
Puntuación test escenas II	0,274	0,012	6,276	0,418
% retención escenas	1,035	0,845	1,267	0,740
CTMT I	0,220	0,020	2,404	0,214
CTMT II	0,406	0,123	1,343	0,140
CTMT III	0,390	0,097	1,574	0,186
CTMT IV	0,599	0,161	2,228	0,444
CTMT V	0,360	0,083	1,563	0,173
CTMT índice	114,674	0,163	80.857	0,156
PASAT aciertos	0,855	0,697	1,049	0,133
PASAT Tiempo	0,983	0,832	1,161	0,839
FDT lectura	1,328	0,986	1,789	0,062
FDT conteo	0,683	0,424	1,101	0,117
FDT elección	0,949	0,446	2,019	0,892
FDT alternancia	1,027	0,741	1,424	0,873
FDT inhibición	1,175	0,763	1,807	0,464
FDT flexibilidad	1,176	0,873	1,584	0,286
BDI	0,022	0,000	243,483	0,423
STAI estado	1,135	0,883	1,457	0,323
STAI rasgo	1,027	0,898	1,176	0,694
EQ-5D salud hoy	0,970	0,946	0,995	0,017
EQ-5D movimiento	0,000	0,000	8,145	0,104
EQ-5D actividades básicas de la vida diaria	-	-	-	0,053
EQ-5D dolor	3,717	0,003	4.211	0,714
EQ-5D autocuidado	0,187	0,049	0,710	0,033
EQ-5D ansiedad	-	-	-	,052

Tabla 49 Resultados del análisis de Cox sobre los factores influyentes en la persistencia.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio es el de caracterizar y analizar la adherencia y persistencia al tratamiento con FAMEs en los pacientes de EM. Asimismo, se pretende describir que factores sociodemográficos, clínicos o farmacológicos pueden influir sobre la adherencia y la persistencia. Determinar la relación que pudiera existir entre las características basales de la población, las características de los FAMEs y la adherencia y persistencia al tratamiento podría utilizarse para facilitar la toma de decisiones en cuanto al tipo de FAME a utilizar en un paciente según sus características y también para la focalización de los recursos en la mejora de la adherencia y la persistencia.

El hecho de que los tratamientos aprobados hasta el momento para el manejo de la EM no sean curativos, hace que, como en otras enfermedades crónicas, la adherencia en la EM sea esencial para el control de la enfermedad y la reducción de los brotes (164). Una buena adherencia al tratamiento también se ha relacionado con menores tasas de hospitalización y visitas a urgencias (166) y mejores resultados en calidad de vida y aspectos neuropsicológicos (165).

El perfil de los pacientes incluidos en el estudio en su mayoría fueron mujeres, diagnosticados en torno a la tercera década de la vida y en su mayoría con un fenotipo de EMRR. El índice de comorbilidad de Charlson medido al inicio del tratamiento muestra que se trata de una población con bajo nivel de comorbilidad, en consonancia con la edad media de la población.

Este perfil de paciente se corresponde con el descrito por el documento publicado en 2016 en España por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (3), y es por tanto representativo de la población afectada por esta patología en nuestro entorno. La EDSS media al inicio de la línea de tratamiento fue baja, encontrándose que va aumentando según se progresa en el tratamiento. Estos resultados podrían sugerir la importancia de un tratamiento precoz tras el diagnóstico y un cambio de tratamiento también precoz que evitan el acúmulo de discapacidad.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

La media de brotes previos al inicio de cada una de las líneas se mantuvo estable para todas las líneas de tratamiento y así como el número de recaídas medidas dos años después del tratamiento. Esto podría sugerir que la eficacia en el control de la enfermedad es similar en todas las líneas y que, por tanto, las discontinuaciones en la población no se deban en su mayoría a falta de eficacia sino a otros factores, como la intolerancia o la toxicidad, como así aparece reflejado en el análisis de las causas de discontinuación.

El hecho de que la población incluida en el estudio sea joven, con baja comorbilidad y baja discapacidad da idea de que, probablemente se trate de una población en la que exista poca polifarmacia. En otras enfermedades crónicas como el EPOC, se ha observado que la presencia de comorbilidades, así como regímenes de medicación complejos suponen un factor de riesgo para una adherencia subóptima (231). La polifarmacia, sobre todo en diversas enfermedades crónicas como VIH, EPOC, insuficiencia cardíaca... se ha relacionado con la falta de adherencia, independientemente del grupo de edad estudiado (232). En EM se ha correlacionado la polifarmacia en el año previo al inicio del tratamiento con FAMEs con un mayor riesgo de hospitalización (233).

En cuanto a los motivos de discontinuación en cada una de las líneas, la aparición de toxicidad o intolerancia parece ser el motivo principal de discontinuación en la primera y segunda línea, seguido de la ineficacia. En otros estudios de persistencia, se ha encontrado que la principal causa del cambio de tratamiento en primera línea con FAMEs es la ineficacia, seguida de los eventos adversos (175,176,234). En algunos estudios (175,176) el análisis está realizado en función del FAME, mientras que en nuestro caso el análisis está realizado de manera global para toda la línea de tratamiento. Otro motivo que podría dar lugar a estas diferencias es el hecho de que, excepto las categorías de ineficacia y toxicidad o intolerancia, en cada estudio se han incluido causas de discontinuación muy diversas. Algunos autores (175) solo contemplan como otras causas de discontinuación el embarazo; otros contemplan los problemas con el dispositivo de administración o la alergia como causas de

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

discontinuación separadas (176). En el caso de nuestro estudio, el embarazo se contempla junto con la interrupción voluntaria y otras en un mismo apartado.

En el apartado de otros motivos se incluyeron aquellas pacientes que tuvieron que discontinuar el tratamiento con motivo de gestación. En el año 2017 se retiró la contraindicación de uso en el embarazo del AG en la ficha técnica y en el año 2019 la contraindicación de uso de IFN. Pese a que el estado de inmunotolerancia que se adquiere durante el embarazo ha demostrado proteger a la mujer de las recaídas en la enfermedad, se sabe que en el postparto el riesgo de recaídas y, como consecuencia, un incremento en la discapacidad, se encuentra aumentado. Algunas recomendaciones recientes, incluyen la no discontinuación de los FAMEs seguros durante el embarazo para evitar, en lo posible, esta progresión de la discapacidad en el momento del postparto (235).

En cuanto a la distribución de fármacos por línea de tratamiento, en la primera línea los únicos FAMEs utilizados son los IFN y AG, mientras que a partir de la segunda línea comienzan a aparecer tratamiento con NTZ y fármacos orales. Los IFN son los fármacos más frecuentemente utilizados en primera línea en la población de estudio, siendo el más utilizado el IFN β -1a im. En segunda línea de tratamiento se observa un incremento en el uso del AG, así como la aparición del NTZ y fingolimod, fármacos reservados para EM de alta actividad. A partir de la tercera línea de tratamiento se incrementa el uso de los fármacos orales frente a los parenterales.

Estos resultados están en consonancia con los consensos sobre el tratamiento de la EM publicados (81). Hay que tener en cuenta, además, que dado el periodo de observación del estudio, algunos de los medicamentos incluidos actualmente en primera línea de tratamiento, no estaban aprobados en el momento de inicio de la observación.

Con respecto a la frecuencia de dispensación, los datos reflejan que la mayoría de los pacientes acuden de manera mensual a recoger los FAMEs al Servicio de Farmacia del hospital en todas las líneas de tratamiento.

EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LOS PATRONES DE PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS PARA LA EM.

Dado el largo tiempo de observación en el que se desarrolla el estudio y que los fármacos para el tratamiento de la EM han ido surgiendo, en muchos casos, de manera coincidente con este tiempo de observación, parece importante evaluar cómo se han modificado con el tiempo los patrones de prescripción.

Como se ha comentado anteriormente, hasta el año 2003 los únicos fármacos disponibles para el tratamiento de la EM eran los IFN. Hasta la finalización del periodo de observación del estudio, se han incluido 7 FAMEs nuevos (figura 1) y se han realizado modificaciones en la formulación del AG para conseguir un menor número de administraciones.

La figura 18 refleja el patrón de prescripción en el centro de forma global durante el periodo de estudio. Si comparamos los datos de la gráfica con el esquema representado en la figura 1 de los años de aprobación de los distintos fármacos, vemos que reproduce el patrón. Existen diferencias entre el año de aprobación y el año en el que algunos fármacos comienzan a aparecer en el centro. Esto se debe a que entre la aprobación del fármaco y su comercialización suele pasar un tiempo y que entre la comercialización del fármaco y su inclusión en la guía farmacoterapéutica del hospital y protocolos locales también suele haber cierto desfase. El tiempo máximo oficial entre la aprobación de un medicamento y su comercialización efectiva en nuestro país es de 3 años (236), siendo de unos 14 meses el tiempo medio observado para la comercialización en caso de medicamentos huérfanos (237) y de entre 7 y 14 meses en el caso de otros medicamentos innovadores desde su aprobación hasta su decisión de financiación (238).

En cuanto a los FAMEs utilizados en primera línea, se observa que durante todo el periodo del estudio, los fármacos más prescritos son los IFN. Dentro de estos, se observa como existen una tendencia decreciente con respecto a la prescripción del IFN β -1a im y un aumento del uso de los IFN sc. Pese a que la frecuencia de administración de estos últimos es menor (1 semana IFN β -1a im frente a cada 48h

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

IFN β -1b sc y 3 veces a la semana IFN β -1a sc), el hecho de que la administración sea menos dolorosa y que el dispositivo utilizado para la administración del IFN β -1a sc permita el control de la adherencia, podrían haber influido en este cambio.

En cuanto a la utilización de FAMEs en la segunda línea de tratamiento, no se observa un patrón tan claro como en el caso de la primera línea. Destaca el elevado uso de IFN β -1a sc y AG en esta segunda línea de tratamiento, fármacos que suelen utilizarse en primera línea. El hecho de que la mayoría de las discontinuaciones en primera línea se deben a intolerancia hacia el medicamento podría explicar el alto uso de AG en segunda línea ya que éste presenta un perfil de EA diferente al encontrado en los IFN. A partir del año 2008 se observa que se inicia el uso de NTZ y fingolimod, fármacos aceptados como segunda línea y para pacientes con un perfil más agresivo de EM.

En el análisis de los fármacos utilizados en tercera línea y siguientes se observa un uso exclusivo del AG hasta el año 2008, lo que se explica por la falta de alternativas terapéuticas hasta este año. A partir de ahí, el uso de este FAME decae, dando paso al NTZ, DMF y fingolimod, fármacos usados para EM de alta actividad.

EVALUACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA ADHERENCIA CON EL TIEMPO EN TRATAMIENTO.

Existen diversos estudios en los que se pone de manifiesto que la falta de adherencia al tratamiento en aquellas patologías crónicas es un problema importante y su prevalencia se sitúa en torno al 50% (156,179,180).

En estas enfermedades crónicas, como la EM, el tiempo de evolución de la enfermedad se considera uno de los factores dependientes de la propia enfermedad que condiciona la adherencia. Por este motivo, es importante estudiar cómo es la evolución de la adherencia con el tiempo y cuáles son los factores que podrían influir en la falta de adherencia en la EM.

Los datos obtenidos en el presente estudio, se observa que la adherencia al tratamiento, expresada en TPM es muy elevada, situándose por encima del 90%. En el caso del porcentaje de pacientes con TPM superior al 90% se sitúa por encima del 85% excepto el segundo año de tratamiento. Estos datos son superiores a los encontrados por otros autores, que sitúan las tasas de adherencia a los FAMEs inyectables durante el primer año entre el 77-86% (230,239).

Los resultados sobre la adherencia a dos años en la cohorte española del estudio GAP (230) sitúa el porcentaje de pacientes adherentes a los dos años en un 85,4%, porcentaje superior al encontrado en nuestro estudio. En el caso de las variaciones observadas entre los años 12 y 13 de tratamiento, podrían explicarse dado el bajo número de pacientes que llegan a completar tantos años de tratamiento.

En el caso de la segunda línea de tratamiento, el seguimiento se hizo hasta los 9 años y también se observan tasas de TPM por encima del 90%. Las diferencias en TPM observadas entre los primeros cuatro años de tratamiento aparecen como estadísticamente significativas. El porcentaje de pacientes considerados como adherentes, de manera similar a los resultados obtenidos en la primera línea, se mantiene por encima del 85%. En ningún caso se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de los pacientes considerados como adherentes.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Existen algunas limitaciones que deben considerarse a la hora de poder extrapolar estos datos a otras poblaciones. En primer lugar hay que tener en cuenta que el método utilizado en el cálculo de la adherencia, si bien es el más utilizado en los estudios, tiende a sobreestimar el dato porque no tiene en cuenta los días de adelanto en la recogida de medicación (159). En algunas revisiones recientes, se propone el PDC como método más adecuado para el cálculo de la adherencia en enfermedades crónicas (240,241). En el caso de nuestro estudio, además, al haber realizado el cálculo de la TPM para un solo medicamento, durante todo el periodo de observación y habiendo truncado el valor de TPM a 1 (100%), el valor es coincidente con el calculado como PDC, por tanto no podrían usarse los dos métodos para complementar el cálculo de la adherencia en esta población (240). Por otro lado, dada la naturaleza retrospectiva del estudio, la medida de la adherencia sólo se ha podido realizar con un método. Dadas las limitaciones que presentan cada uno de los métodos para el cálculo de la adherencia, se recomienda el uso de varios métodos combinados para que este cálculo sea lo más exacto posible (157,158).

EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA Y PERSISTENCIA AL TRATAMIENTO SEGÚN LÍNEA DE TRATAMIENTO, FÁRMACO, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, FRECUENCIA DE DISPENSACION, FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN, EDAD AL DIAGNÓSTICO, EDAD AL INICIO DE LA LÍNEA Y GRADO DE DISCAPACIDAD.

PERSISTENCIA

Los datos de nuestro estudio revelan que la persistencia a nivel global de los pacientes incluidos es muy elevada (3.028 días (95%IC: 2,281-3,774)). La vía sc, el IFN β -1a sc, las frecuencias de dispensación medias de 60 días, una administración 3 días a la semana y la segunda línea de tratamiento parecen ser los factores que, de forma global, presentan la mayores medias de tiempo en tratamiento. Al finalizar el primer año y el segundo año de tratamiento el porcentaje de pacientes persistentes fue del 79,6% y del 70,9% respectivamente. Parece que la única variable, a nivel global, relacionada con la persistencia es la frecuencia de dispensación, encontrando que aquellos pacientes con una frecuencia de dispensación de 60 días parecen más persistentes que aquellos pacientes a los que la medicación se les dispensa de forma mensual.

Los problemas motores que presentan este tipo de pacientes, unidos a que se trata de una enfermedad que suele afectar a gente joven y, generalmente, activa en el plano laboral, hace que el hecho de facilitar medicación para periodos más prolongados evitando así desplazamientos al hospital, pueda ser visto por el paciente como una ventaja, de forma que sea menos frecuente la discontinuación del tratamiento. La influencia del tiempo de dispensación y su impacto sobre la adherencia y la persistencia ha sido explorada en otras patologías crónicas (242) encontrándose que las dispensaciones menos frecuentes favorecen tanto la adherencia como la persistencia, sin que el desperdicio de medicación se vea incrementado en aquellos pacientes en los que se realizan dispensaciones por un periodo mayor de tiempo. También se ha escrito que, en el caso de los pacientes de EM tratados con FAMEs, la dispensación a domicilio, ligada a periodos de dispensación más prolongados, podría favorecer la adherencia al tratamiento (243). Por otro lado, hay que tener en cuenta que, generalmente, en las consultas de atención a pacientes externos se suele revisar

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

de manera frecuente y fundamentalmente en los primeros años de tratamiento el cumplimiento, favoreciendo dispensaciones menos frecuentes a aquellos pacientes que permanecen estables y sin problemas de adherencia, lo cual puede haber influido en estos resultados.

Con respecto a la primera línea de tratamiento, se encontró que la persistencia media fue de 2.937 días (95%IC 2.550 – 3.323), siendo bastante superior a la descrita por otros autores en diversos estudios. Un estudio reciente, llevado a cabo por Bartolomé García et al (176), en un hospital de características similares al nuestro, en el que se analiza persistencia y adherencia al tratamiento de FAMEs parenterales en primera línea encontró que la mediana de tiempo hasta la discontinuación en su población fue de 1.349 días (95%IC: 1.017 – 1.680). Algunos estudios internacionales muestran persistencias que van desde 640 a 1.591 días (175,244,245). En el caso de la persistencia al primer y segundo año, tenemos que un 82% y un 71,8% continuaban en tratamiento con el mismo FAME respectivamente; datos que también se encuentran por encima de los descritos por otros autores, que sitúan la persistencia a los 12 meses en porcentajes entre el 73-65% (174,244).

Las diferencias encontradas en este sentido podrían explicarse dada la falta de estandarización de criterios con respecto a la definición de discontinuación en los distintos estudios. Algunos autores consideran un gap calculado en función del periodo de dispensación (176) o ni siquiera definen el gap para considerar la discontinuación del tratamiento (175,244), lo que hace que la comparación entre estudios sea compleja e incluso imposible en algunos casos. La definición de un valor del gap para todos los estudios de persistencia en EM, así como la realización de análisis de sensibilidad cuando se vayan a realizar este tipo de estudios facilitarían la comparación entre investigaciones y ayudaría a extraer conclusiones y a conocer con mayor exactitud el comportamiento de estos pacientes frente a la medicación.

Con respecto a los factores que podrían tener influencia en la persistencia, nuestros datos apuntan a que el tiempo de evolución de la enfermedad (HR=0,992; 95%IC: 0,987 - 0,998; p=0,007), siendo aquellos pacientes con un menor tiempo de evolución de la enfermedad aquellos que más riesgo de no persistencia presentan. La edad al

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

inicio de la línea muestra cierta tendencia a la significación (HR=0,974; 95%IC: 0,950 - 1,000; p=0,046), dando una idea de que aquellos pacientes más jóvenes son más proclives al abandono o cambio de tratamiento, lo cual estaría en relación con el riesgo de discontinuación en pacientes con menor tiempo de evolución de la enfermedad. Estos resultados están en la línea de los encontrados por otros autores, en los que la edad de los pacientes parece ser un factor influyente para la discontinuación del tratamiento (174,245). En el estudio de Melesse et al (245) en el que se analizaron los factores influyentes en la persistencia al tratamiento en una cohorte en primera línea de tratamiento con FAMEs inyectables, se observó que aquellos pacientes más jóvenes al inicio del tratamiento, así como aquellos con un diagnóstico más reciente tienen mayor riesgo de discontinuación del tratamiento. Reynolds et al (174) analizaron los factores relacionados con la persistencia en una cohorte de FAMEs parenterales encontrando que el subgrupo de pacientes de 0 a 34 años presentaba mayor porcentaje de discontinuaciones que aquellos grupos de edad mayor.

En el caso de la persistencia al primer año, la variable que apareció como relacionada con la persistencia fue la frecuencia de dispensación (HR= 6,199; 95%IC: 1,796 - 21,394; p=0,004), variable que también parece relacionada con la persistencia al segundo año (HR=4,306; 95%IC: 1,787 - 10,377; p=0,001). De este modo puede entenderse que dispensaciones por más tiempo, favorecen la persistencia de los pacientes en tratamiento.

Con respecto a la segunda línea de tratamiento, los resultados para la población estudiada arrojan tiempos largos de persistencia (2.945 días (95%CI: 2.199 – 3.691)). En este caso la frecuencia de dispensación vuelve a aparecer como variable asociada a una mayor persistencia (HR=3,851; 95%IC: 1,112 - 13,342; p=0,033). En cuanto a la persistencia al primer y segundo año en segunda línea, encontramos porcentajes elevados (71,8% y 65,9% respectivamente). Sí que se observa una disminución del tiempo medio de persistencia y del porcentaje de pacientes persistentes al primer y segundo año con respecto a la primera línea. La frecuencia de dispensación vuelve a aparecer como variable asociada a la persistencia al segundo año (OR=15,556; 95%IC: 1,928 - 125,484; p=0,010).

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

En el análisis sobre la tercera línea y siguientes, sigue observándose una disminución en los tiempos de persistencia (2.703 días (95%CI: 2.138 – 3.268)). En este caso no se encontró ningún factor claramente asociado con la discontinuación del tratamiento.

El tipo de FAME empleado ha sido una de las variables más frecuentemente estudiada como influyente en la discontinuación del tratamiento. En el caso de nuestra población, no se encontró que el fármaco empleado fuera un factor asociado a una discontinuación más precoz o un menor porcentaje de persistencia en los dos primeros años tras el inicio de la línea. En el caso de la población estudiada, el fármaco con mayor persistencia en primera línea parece ser el IFN β -1a sc, en concordancia con lo descrito por Correia et al (175). Pese a esto, los datos encontrados en la literatura son dispares: algunos autores encuentran mayor persistencia en aquellos pacientes tratados con IFN β -1a IM(176) o AG(174). La distinta disponibilidad de los tratamientos por diferencias en los tiempos de aprobación y las políticas locales sobre utilización de estos tratamientos impactan directamente en el perfil de prescripción de los FAMEs y posiblemente en la persistencia.

Tampoco en este estudio se ha podido establecer que la frecuencia de administración influya en la persistencia al tratamiento como si han hecho otros autores (175). En los últimos años han aparecido nuevas formulaciones de fármacos como el AG o el IFN β -1a que, además de incrementar la satisfacción entre los pacientes como se ha observado en el estudio GLACIER (246) con el cambio de frecuencia de administración del AG, podrían tener algún efecto sobre la persistencia y la adherencia al espaciar las administraciones, manteniendo el medicamento y un perfil de EA similar.

La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha evalúan la persistencia a los tratamientos inmunomoduladores parenterales en primera línea. Los datos disponibles en vida real sobre los nuevos fármacos orales aún son escasos. En el caso de nuestra población no se encontraron diferencias estadísticamente significativas favorables a los fármacos orales en cuanto a la persistencia, en ninguna de las líneas de tratamiento. Se debe tener en cuenta que el periodo de observación del presente estudio sólo incluye pacientes hasta el año 2014, con lo que el número de pacientes

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

incluidos con fármacos orales es bajo y en su mayoría corresponden a pacientes con fingolimod.

Johnson K et al. realizaron una comparativa sobre la persistencia al tratamiento a un año en pacientes con FAMES orales (223) en primera línea. De los resultados de este estudio se extrae que la persistencia al año en aquellos pacientes tratados con fingolimod es mayor a la de los pacientes tratados con DMF o teriflunomida. En otro estudio retrospectivo en el que se compara la persistencia al fingolimod frente a IFN y AG en primera línea (247) también se extraen datos favorables de persistencia en tratamiento para el fingolimod en comparación con las otras terapias.

En cualquier caso, estos datos deben ser tomados con precaución dado que el perfil del paciente en tratamiento con fingolimod es el de pacientes con enfermedad más agresiva con pocas opciones de tratamiento y mucha sintomatología, lo que podría influir en la persistencia.

ADHERENCIA

Existe una gran variabilidad en cuanto a las tasas de adherencia observada en la bibliografía para la EM.

En un estudio multicéntrico, en fase IV, observacional, se incluyeron 2.648 pacientes de 22 países con EMRR y tratados con FAMES inyectables de primera línea, se estimó la tasa de adherencia a través de un cuestionario realizado a los pacientes en el que se solicitaba a los participantes información sobre las dosis omitidas en las 4 semanas anteriores. La tasa de adherencia global obtenida fue de un 75% (165).

Dos estudios españoles (230,239), sitúan las tasas de adherencia a los FAMES inyectables durante el primer año entre el 77-86%. En la cohorte española del estudio COMPLIANCE (248) la adherencia estimada mediante el cuestionario Morisky-Green fue de un 75% (62-87%). Por último, una revisión sistemática sobre 24 estudios que evaluaban la adherencia en FAMES inyectables, dio como resultados unas tasas de adherencia entre el 40-80% (225).

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

En el caso de la población de estudio, la TPM encontrada es muy superior a la descrita por otros autores (96,4% para la primera línea y 95,6% para la segunda línea de tratamiento). Pese al umbral escogido (TPM igual o superior al 90%) el porcentaje de pacientes adherentes encontrados también fue superior al descrito en otros estudios (88,5% en primera línea y 86,6% en la segunda línea de tratamiento).

La gran variabilidad obtenida en cuanto a los resultados se debe, fundamentalmente a los métodos utilizados en la evaluación, la definición utilizada de adherencia y a la ausencia de un criterio estandarizado sobre el punto de corte a partir del cual un paciente puede considerarse como adherente. La mayoría de los autores consideran a un paciente como adherente si toma al menos el 80 % de la medicación prescrita, pero hay estudios que emplean umbrales superiores a este 80% (227,228).

En el análisis de los factores influyentes sobre la adherencia en la primera línea, la única variable que parece tener relación fue la frecuencia de dispensación, encontrándose que aquellos pacientes con una frecuencia de dispensación de 60 días parecen ser más adherentes que aquellos a los que la medicación se les dispensa cada 30 días. Esto podría significar que, para favorecer la adherencia de los pacientes de EM podría ser beneficioso espaciar el periodo de dispensación. Estos datos deben ser tomados con precaución dado que, en ocasiones, es precisamente a aquellos pacientes que han demostrado una mejor adherencia a los que se permite un intervalo de dispensación más espaciado.

En el caso de los resultados en segunda línea de tratamiento, no se encontró ningún factor que pudiera tener influencia sobre la adherencia.

Algunos estudios apuntan a que el tipo de fármaco podría tener influencia en la adherencia y que ésta es mayor con el IFN β 1a i (165,176,239). Esto se ha relacionado con la menor frecuencia de administraciones (230). Sin embargo, estos resultados no se han reproducido en el estudio COMPLIANCE (248). El AG es el FAME en el que se han descrito peores resultados de adherencia (165,225). Con respecto a los fármacos orales, la bibliografía sobre las tasas de adherencia en este tipo de FAMES aún es escasa y debe interpretarse con cautela. Los datos obtenidos para fingolimod frente a

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

los IFN, AG y NTZ revelan que las tasas de adherencia y persistencia en pacientes naive tratados con fingolimod son superiores a la de los otros tres fármacos (247). Otros estudios realizados con el fin de comparar la adherencia a fármacos orales frente a los inyectables no han encontrado diferencias (201,249). Con respecto a las tasas de adherencia entre distintos fármacos orales, si se ha encontrado que la adherencia al fingolimod es superior a la encontrada con DMF y teriflunomida (223).

En el caso de nuestra población tampoco se ha encontrado que el tipo de fármaco o la vía de administración del mismo tengan influencia sobre la adherencia, ni en primera ni en segunda línea. En el caso de los fármacos orales, hay que tener en cuenta que, dado que el análisis se ha llevado a cabo con un punto de corte en el año 2014, existen pocos pacientes en tratamiento con fármacos orales. La aprobación de comercialización del fingolimod se realizó en el año 2011, pero teriflunomida y dimetilfumarato fueron aprobados en 2013 y 2014 respectivamente.

ANALISIS DE SENSIBILIDAD SEGÚN EL GAP CONSIDERADO PARA LA DEFINICIÓN DE PERSISTENCIA Y LA IDONEIDAD DEL GAP SELECCIONADO.

La naturaleza crónica de la EM implica que los FAMEs utilizados deben ser prescritos a estos pacientes durante periodos de tiempo muy prolongados. De esta manera, la efectividad de estos tratamientos depende de forma directa de la adherencia y persistencia, de tal modo que un bajo cumplimiento o una alta tasa de discontinuación pueden afectar negativamente a los resultados (250,251). Las tasas de discontinuación encontradas en los estudios de persistencia al tratamiento en EM varían entre el 2% y el 53% a los dos años para distintos FAMEs (252).

Entre los factores clave identificados como influyentes en la persistencia al tratamiento se han determinado la ineficacia del tratamiento, la aparición de efectos adversos, un tiempo prolongados de duración de la enfermedad, ansiedad por la inyección o fobia a las agujas, impacto en la calidad de vida o los costes asociados a la enfermedad (223,253,254)

Nuestro estudio sugiere, además, que la elección de una u otra definición de gap para determinar la no persistencia al tratamiento también podría influir en los resultados.

En los últimos años, los avances en las tecnologías de la información han incrementado nuestra capacidad de conocer los comportamientos de los pacientes con respecto al uso de la medicación, incluyendo aquellos relacionados con la adherencia y la persistencia.

Con respecto a la adherencia, se han hecho grandes intentos por definir un marco conceptual para los estudios sobre bases de datos electrónicas que permita la estandarización de la terminología y las definiciones para incrementar el rigor y la comparabilidad entre estudios en este tipo de investigaciones (255).

En la actualidad, la falta de consenso sobre la el establecimiento del gap para la definición de la discontinuación del tratamiento hace muy difícil las comparaciones entre los distintos estudios de persistencia publicados. Este problema, no es exclusiva

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

de la investigación en EM, sino que afecta a los estudios de persistencia en distintas enfermedades (256,257). En el estudio sobre persistencia en vida real a inhibidores del TNF en artritis reumatoide, Neubauer et al. encontraron que la tasa de persistencia media en el primer año variaba entre un 10,6% y un 44,4% en función de si el gap utilizado era de 30 o 120 días respectivamente (258). En el estudio realizado por Hendrix et al. en psoriasis en placas, se encontró que la tasa de persistencia media variaba de manera importante según los cambios que se hicieran en el gap (259).

De manera general, en los estudios de EM se suele fijar el periodo para la definición del gap permitido entre 15 y 90 días (245,260–262). Algunos autores, se basan en el cálculo de la duración de la medicación entre dispensaciones para definir este periodo, pero los cálculos son complejos y la utilización de este método es escasa (263).

En el presente estudio, se observan variaciones en las curvas de persistencia al tratamiento cuando se utilizan diferentes gap, pero estas variaciones dejan de ser estadísticamente significativas a partir de la consideración de un gap de 75 días. Con respecto al estudio de la persistencia al primer y segundo año, no se observan diferencias estadísticamente significativas cuando se escogen periodos para la definición del gap comprendidos entre 60 y 105 días.

Con este estudio, se pone de manifiesto que también debe realizarse un esfuerzo en para estandarizar la metodología en los estudios de persistencia en EM. De este modo, y a la luz de los resultados obtenidos en este estudio, se propone por primera vez el establecimiento de un gap de 90 días como valor óptimo para la definición de discontinuación de tratamiento en los estudios de persistencia en EM. En cualquier caso, debe realizarse un análisis de sensibilidad en los estudios de persistencia.

Al tratarse de un estudio retrospectivo, este análisis presenta ciertas limitaciones. Además, al tratarse de un estudio realizado en un solo centro, los patrones de prescripción pueden haber influido en los resultados obtenidos. Por estos motivos se debe tener precaución al intentar generalizar los resultados a otro tipo de poblaciones.

INFLUENCIA DE LOS FACTORES NEUROPSICOLÓGICOS, LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN Y LA CALIDAD DE VIDA EN LA ADHERENCIA Y LA PERSISTENCIA.

Los test incluidos en la evaluación neuropsicológica utilizados en el presente estudio se utilizan, fundamentalmente para la evaluación de las funciones ejecutivas. Las funciones ejecutivas se definen como aquellos procesos cognitivos encaminados a la planificación, razonamiento abstracto, resolución de problemas, formación de conceptos, etc... dirigidas, en su conjunto, a la consecución de metas y orientadas al futuro (264).

Algunos autores, han observado en otras enfermedades crónicas que una mala función ejecutiva se relaciona con una baja adherencia al tratamiento. Esto se ha podido observar en pacientes con VIH (265), en receptores de trasplantes (266) y en pacientes con insuficiencia cardiaca (267). En el caso de la población incluida y pese al umbral escogido para la definición de adherencia ($TPM \geq 90\%$), superior al utilizado en otros estudios, no se ha encontrado que las puntuaciones de los test estén relacionadas con la adherencia al tratamiento. Las altas tasas de adherencia, así como la baja discapacidad medida por el EDSS encontrada en la población de estudio podrían haber influido en los resultados ya que aquellos pacientes con una menor discapacidad y, por tanto, una mayor capacidad de autocuidado pueden estar más implicados con el tratamiento de su enfermedad. Los valores de discapacidad medida como EDSS encontrados en nuestra población fueron muy bajos, en comparación con los descritos en por otros autores. Los datos Izquierdo et al (6) reporta en su análisis sobre la prevalencia de la EM en una población española, una discapacidad media en la población incluida, con un EDSS en torno a 3,6. En esta misma línea se encuentran los resultados observados por Oreja Guevara et al (143) en el estudio sobre la carga de la EM en la población española, en el que describen EDSS media de 3,4. Bártulos et al (5) y describen una población con una EDSS menor (una media por debajo de 2), probablemente relacionado con la baja edad media de los pacientes incluidos en este último estudio (20-29 años de media). Los datos presentados por Bartolomé García et al (176) en el que describen que aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

en su estudio tenían una EDSS entre 0-1. En general, todos estos datos hablan de que las poblaciones incluidas en los distintos estudios presentan un grado de discapacidad leve o moderado (73).

Por otro lado, no se han encontrado estudios que exploren la relación entre los resultados de test neuropsicológicos con la persistencia al tratamiento. En el presente estudio, no se encontró relación entre la persistencia al tratamiento y los resultados de estos test. En el caso de la persistencia, el hecho de que la mayoría de los cambios/ abandonos del tratamiento se deban a causas clínicas como pueden ser la ineficacia del tratamiento (por aparición de brotes de la enfermedad o por persistencia de la actividad de las lesiones en RMN) o la toxicidad y aparición de efectos secundarios, más que por la propia voluntad del paciente, podría explicar estos resultados.

Los resultados directamente comunicados por el paciente (PRO) en la práctica actual constituyen una herramienta muy útil de comunicación directa entre paciente y médico, además de ayudar a la interpretación de los resultados clínicos, la medida de la eficacia y, por tanto, en la decisión clínica sobre el tratamiento. Dentro de estos PRO, las medidas de calidad de vida relacionadas con la salud (CVRS) están despertando cada vez más interés en la investigación clínica, particularmente en enfermedades crónicas. Además de esto, se sabe que el impacto de la EM sobre la calidad de vida de los pacientes es importante (218) y por esta razón algunos ensayos para la aprobación de los FAMEs han empezado a incluir las medidas de CVRS. En este estudio se encontró relación entre las medidas de CVRS con la persistencia al tratamiento. Concretamente, la mayor persistencia al tratamiento se relaciona con puntuaciones más altas en las áreas de escala de salud hoy y una mejor capacidad autodeclarada para el cuidado. Estos resultados son consistentes con los publicados por otros autores, que encuentran relación entre la persistencia al tratamiento y puntuaciones altas en otros test usados en la medida de la CVRS (253). Otros autores, han relacionado otras medidas de CVRS (dependencia de sustancias, dificultad cognitiva autopercibida, mayor duración de la enfermedad o discapacidad moderada) con la adherencia (268). En el presente estudio, la adherencia no mostró ninguna correlación con los resultados obtenidos en los test de CVRS.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

Las medidas de CVRS, como el test EQ-5D, son herramientas sencillas y que pueden ser aplicadas con facilidad en la práctica clínica diaria que pueden ayudar a identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de no persistencia o no adherencia al tratamiento. De esta manera, los profesionales sanitarios implicados en el tratamiento del paciente con EM pueden focalizar los recursos de una manera más eficiente.

CONCLUSIONES

1. La aprobación de distintos fármacos durante el tiempo de observación, así como su inclusión en las guías y protocolos locales puede impactar en patrones de prescripción a lo largo del periodo de observación. Con respecto a nuestro estudio, se observa que los patrones de prescripción reproducen la línea temporal de aprobación de FAMEs en nuestro país y muestran que los protocolos de utilización de fármacos en nuestro centro se ha ido adaptando a las opciones disponibles.
2. La persistencia al tratamiento encontrada en la población de estudio, tanto de forma global (3.028 días (95%IC: 2,281-3,774)), como en cada una de las líneas de tratamiento por separado (2.937 días (95%IC 2.550 – 3.323) para la primera línea, 2.945 días (95%CI: 2.199 – 3.691) en segunda línea y 2.703 días (95%CI: 2.138 – 3.268) en tercera y sucesivas líneas) es muy superior a la descrita en estudios previos. Una edad más joven y los periodos de dispensación cortos podrían favorecer la discontinuación del tratamiento en estos pacientes. El hecho que la definición del gap para la discontinuación no sea de uniforme, hace que los diferentes resultados encontrados en la literatura deban ser tomados con precaución.
3. Las tasas de adherencia encontradas en el presente estudio son muy elevadas (TPM= 96,4% (\pm 10,9%) para la primera línea y 95,6% (\pm 15,9%) para la segunda línea de tratamiento) en comparación con las descritas previamente por otros autores y pese al exigente umbral escogido como punto de corte para la definición de paciente adherente. El único factor que parece relacionado con la adherencia es el tiempo entre dispensaciones, encontrando que un mayor tiempo entre dispensaciones podría favorecer la adherencia al tratamiento en este tipo de pacientes.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

4. Las tasas de adherencia elevadas, por encima del 85%, se han mantenido durante todo el tiempo de seguimiento. Existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la adherencia, sobre todo entre el primer y segundo año en la primera línea de tratamiento.
5. La definición de gap permitido es importante en la estimación de la persistencia en los estudios en pacientes de EM. Se propone un gap óptimo de 90 días para la definición de discontinuación de tratamiento. Aun así y para minimizar la incertidumbre en los resultados de este tipo de estudios, se recomienda la realización de análisis de sensibilidad.
6. Aunque en otras patologías se ha encontrado relación entre una mala función ejecutiva y una adherencia subóptima, en nuestra población no se han podido relacionar los resultados de los test neuropsicológicos, cuestionarios de ansiedad y depresión y la adherencia. En este punto pensamos que podría haber influido la baja discapacidad medida como EDSS de la población de estudio, sumado a las elevadas tasas de adherencia encontradas.
7. En la población analizada, se encontró una correlación positiva entre los resultados obtenidos en los dominios sobre autocuidado ($HR=0,187$; $IC=0,049-0,710$) y salud hoy del test EQ-5D ($HR=0,970$; $IC=0,946-0,995$) y la persistencia al tratamiento medida como variable continua. Las medidas de CVRS, como el test EQ-5D, son herramientas sencillas y que pueden ser aplicadas con facilidad en la práctica clínica diaria que pueden ayudar a identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de no persistencia al tratamiento. De esta manera, los profesionales sanitarios implicados en el tratamiento del paciente con EM pueden focalizar los recursos de una manera más eficiente.
8. Al igual que en el caso de la adherencia, no se encontró correlación entre los resultados de los test neuropsicológicos y los cuestionarios de ansiedad y depresión y la persistencia.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

9. Aunque un diagnóstico precoz y, por tanto, a instauración de un tratamiento precoz en EM parecen influir favorablemente en la satisfacción de los pacientes y en el control de la enfermedad, no se ha encontrado correlación con respecto a la influencia del tiempo al diagnóstico sobre la persistencia en tratamiento en primera línea (HR=1,000; IC95%:0,999 - 1,002; p=0,567).

BIBLIOGRAFIA

1. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor B V., et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2013;83:1022–4.
2. Kurtzke JF. Geography in multiple sclerosis. *J Neurol*. 1977;215(1):1–26.
3. Consejo Interterritorial del SNS (MSSI). Estrategia en enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. 2016;152.
4. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: A systematic review. *BMC Neurol*. 2013;13.
5. Bártulos Iglesias M, Marzo Sola MEE, Estrella Ruiz LAA, Bravo Anguiano Y. Estudio epidemiológico de la esclerosis múltiple en La Rioja. *Neurología*. 2015;30(9):552–60.
6. Izquierdo G, Venegas A, Sanabria C, Navarro G. Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(2):111–7.
7. Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madrona JC, Alonso A, et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler J*. 2012;18(3):372–6.
8. Dyment D a, Ebers GC, Sadovnick a D. Review Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2004;3(2):104–10.
9. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Mult Scler*. 2014;13:700–9.
10. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CCA, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011;476(7359):214–9.
11. International Multiple Sclerosis Federation. Atlas of MS | MS International Federation [Internet]. [consultado en Febrero 2019]: <https://www.msif.org/about-us/who-we-are-and-what-we-do/advocacy/atlas/#>
12. Bove R, Chitnis T. The role of gender and sex hormones in determining the onset and outcome of multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2014;20(5):520–6.
13. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanità*. 2016;52(2):205–12.
14. Chitnis T. Role of puberty in multiple sclerosis risk and course. *Clin Immunol*. 2013;149(2):192–200.
15. Elian M, Dean G. Multiple sclerosis among the United Kingdom-born children of immigrants from the West Indies. *J Neurol*. 1987;50:327–32.
16. Elian M, Nightingale S, Dean G. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

- of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:906–11.
17. Dean G, Elian M. Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and the risk of developing multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(5):565–8.
 18. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;339(5):285–91.
 19. Pozzilli C, Pugliatti M. An overview of pregnancy-related issues in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22:34–9.
 20. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):263–73.
 21. Cohen JL. Epstein-Barr Virus Infection. *N Engl J Med*. 2000;343(7):481–92.
 22. Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, Spiegelman D, Hernán MA, Olek MJ, et al. Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2001;286:3083–8.
 23. Farrell R., Anthony D, Wall G., Clark D., Fisniku L, Swanton J, et al. Humoral immune response to EBV in multiple sclerosis is associated with disease activity on MRI. *Neurology*. 2009;73:32–8.
 24. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan S V. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLoS One*. 2010;5(9):1–5.
 25. Healy BC, Ali E, Guttmann CRG, Chitnis T, Glanz BI, Buckle G, et al. Smoking and Disease Progression in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(7):858–64.
 26. Di pauli F, Reindl M, Ehling R, Schautzer F, Gneiss C, Lutterotti A, et al. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(8):1026–30.
 27. van der Mei IAF, Simpson S, Stankovich J, Taylor B V. Individual and Joint Action of Environmental Factors and Risk of MS. *Neurol Clin*. 2011;29(2):233–55.
 28. Ascherio A, Munger KL, Lünemann JD. The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(11):602–12.
 29. Ascherio A, Munger K, others. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. *Semin Neurol*. 2008;28(1):17–28.
 30. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci*. 1996 Jul 23;93(15):7861–4.
 31. Lemire JM, Clay Archer D. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest*. 1991;87(3):1103–7.
 32. Spach KM, Hayes CE. Vitamin D3 Confers Protection from Autoimmune Encephalomyelitis Only in Female Mice. *J Immunol*. 2005;175(6):4119–26.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

33. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;14:35–45.
34. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology*. 2009;73(19):1543–50.
35. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Zhiren L, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:690–3.
36. Matarese G, Carrieri PB, La Cava A, Perna F, Sanna V, De Rosa V, et al. Leptin increase in multiple sclerosis associates with reduced number of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(14):5150–5.
37. De Rosa V, Procaccini C, Calì G, Pirozzi G, Fontana S, Zappacosta S, et al. A Key Role of Leptin in the Control of Regulatory T Cell Proliferation. *Immunity*. 2007;26(2):241–55.
38. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 2000;47:707–17.
39. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169–80.
40. Carretero Ares J, Bowakim Dib W, Acebes Rey J. Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam*. 2001;11:516–29.
41. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41(5):685–91.
42. Vicens A, de Castro P. Cognitive functions in multiple sclerosis. Bibliographic review (1980-1991). *Neurologia*. 1992;7(7):185–9.
43. Deloire MSA, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(4):519–26.
44. Einarsson U, Gottberg K, von Koch L, Fredrikson S, Ytterberg C, Jin YP, et al. Cognitive and motor function in people with multiple sclerosis in Stockholm County. *Mult Scler J*. 2006;12(3):340–53.
45. Glanz B, Holland C, Gauthier S, Amunwa E, Liptak Z, Houtchens M, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2007;13(8):1004–10.
46. Rovaris M, Iannucci G, Falautano M, Possa F, Martinelli V, Comi G, et al. Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing–remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging. *J Neurol Sci*. 2002;195(2):103–9.
47. Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, Benedict RH. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler J*. 2007;13(1):52–7.
48. Deloire MS, Bonnet MC, Salort E, Arimone Y, Boudineau M, Petry KG, et al. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Mult Scler J*. 2006;12(4):445–52.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

49. Dujardin K, Donze AC, Hautecoeur P. Attention impairment in recently diagnosed multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 1998;5(1):61–6.
50. Jansen DA, Cimprich B. Attentional Impairment in Persons with Multiple Sclerosis. *J Neurosci Nurs*. 1994;26(2):95–102.
51. Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. Language functions in incipient cognitive decline in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1996;141(1–2):79–86.
52. Paul RH, Beatty WW, Schneider R, Blanco C, Hames K. Impairments of attention in individuals with Multiple Sclerosis. *Mult Scler J*. 1998;4(5):433–9.
53. Achiron A. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(5):744–9.
54. Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006 Aug 11;253(8):1002–10.
55. Santiago Rolanía O, Guardia Olmos J, Arbizu Urdiain T. Neuropsicología de los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con discapacidad leve. *Psicothema*. 2006;18(1):84–7.
56. Arango-Lasprilla, J.C., DeLuca, J., Chiaravalloti N. El perfil neuropsicológico en la esclerosis múltiple. *Psicothema*. 2007;19(1):1–6.
57. Arnett PA. Neuropsicología en Esclerosis Múltiple. *Cuad Escler Múltiple*. 2002;9:8–21.
58. Engel C, Greim B, Zettl UK. Diagnostics of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007;254(S2):II30–4.
59. Winkelman A, Engel C, Apel A, Zettl UF. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. *J Neurol*. 2007;254(suppl 2):II35–42.
60. Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: Evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci*. 2007;14(10):919–27.
61. Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2005 Aug 2;11(4):469–76.
62. Archibald CJ, Fisk JD. Information Processing Efficiency in Patients with Multiple Sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2000;22(5):686–701.
63. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1965;122(1):552–68.
64. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13(3):227–31.
65. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121–7.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

66. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria." *Ann Neurol.* 2005;58(6):840–6.
67. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292–302.
68. Aktas O, Wattjes MP, Stangel M, Hartung HP. Diagnosis of multiple sclerosis: revision of the McDonald criteria 2017. *Lancet Neurol.* 2018;17:162–73.
69. Lublin FD, Reingold SC. Defining clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *American Acad Neurol.* 1996;46:907–10.
70. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83:278–86.
71. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol.* 2014;72(suppl 1):1–5.
72. Kurtzke, John F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33:1444–52.
73. Izquierdo G, Ruiz-peña JL. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. 2003;36(2):145–52.
74. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet.* 2007;370(9585):389–97.
75. Jacobs L, Beck R, Simon J, Kinkel P, Brownscheidle C, Murray T, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;13:898–904.
76. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BMJ, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(1):33–41.
77. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Muiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9700):1503–11.
78. CHAMPIONS Study Group. IM interferon β -1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology.* 2006;66(5):678–84.
79. Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, Skaramagas TT, O'Connor PW, Simon JH. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: A 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study In Ongoing Neurol. *Arch Neurol.* 2012;69(2):183–90.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

80. Miller A, Wolinsky J, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson T, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *J Appl Phys.* 2014;13:977–86.
81. Garcia Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodriguez-Antigüedad Zarrantz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. *Sociedad Española de Neurología. Neurología* 2017;32(2): 113-119
82. Río J, Castelló J, Rovira A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Horga A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon β in MS. *Mult Scler.* 2009;15:848–53.
83. Hospital la Mancha Centro de Alcazar de San Juan, Hospital General de Tomelloso. Guía para el manejo del paciente con Esclerosis Múltiple. Consulta de Neuroinmunología. 2019 [consultado en julio 2020]: https://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/images/stories/recursos/recursos/protocolo/neurologia/gua esclerosis mltiple farmacia_neuro_completa.pdf
84. Yong VW. Differential mechanisms of action of interferon- β and glatiramer acetate in MS. *Neurology.* 2002;59(6):802–8.
85. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014;13(7):657–65.
86. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 1993;43(4):655–655.
87. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1996;39(3):285–94.
88. PRISMS study group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet.* 1998;352:1498–504.
89. Malucchi S, Sala A, Gilli F, Bottero R, Di Sapio A, Capobianco M, et al. Neutralizing antibodies reduce the efficacy of β IFN during treatment of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004;62(11):2031–7.
90. Soelberg Sorensen P, Tschering T, Mathiesen HK, Langkilde AR, Ross C, Ravnborg M, et al. Neutralizing antibodies hamper IFN β bioactivity and treatment effect on MRI in patients with MS. *Neurology.* 2006;67:1681–3.
91. Zahu CDM, Rimbaz M. Neuropsychiatric side-effects of interferon-alpha treatment: pathophysiology and therapeutic options. *Maedica (Buchar).* 2014;9(2):121–6.
92. Lugaresi A, Rottoli MR, Patti F. Fostering adherence to injectable disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2014;14(9):1029–42.
93. Reder AT, Oger JF, Kappos L, O'Connor P, Rametta M. Short-term and long-term safety and tolerability of interferon β -1b in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.*

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

- 2014;3(3):294–302.
94. Ziemssen T. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *J Neurol Sci.* 2009;277(SUPPL. 1):S37–41.
 95. Kremenchutzky M, Morrow S, Rush C. The safety and efficacy of IFN- β products for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6(3):279–88.
 96. Hoy SM. Peginterferon beta-1a: A review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2015;29(2):171–9.
 97. Arnon R. The development of Cop 1 (Copaxone[®]), an innovative drug for the treatment of multiple sclerosis: Personal reflections. *Immunol Lett.* 1996;50(1–2):1–15.
 98. Johnson K P, Brooks B R, Cohen J A, Ford C C, Goldstein J, Lisak R P, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology.* 1995;45:1268–76.
 99. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;49(3):290–7.
 100. Racke MK, Lovett-Racke AE. Glatiramer Acetate Treatment of Multiple Sclerosis: An Immunological Perspective. *J Immunol.* 2011;186(4):1887–90.
 101. Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N. Prevention of experimental allergic encephalomyelitis by antibodies against α -4-beta-1 integrin. *Nature.* 1992;356:63–6.
 102. Kent SJ, Karlik SJ, Cannon C, Hines DK, Yednock TA, Fritz LC, et al. A monoclonal antibody to α 4 integrin suppresses and reverses active experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 1995;58(1):1–10.
 103. Yadav, J. S.; Wholey, M. H.; Kuntz, R. E., Fayad, Pierre; Katzen, B. T.; Mishkel, G. J.; Bajwa, T. K.; hitlow, P.; Strickman, N. E.; Jaff, M. R.; Popma, J.J.; Snead, D. B.; Cutlip, D. E.; Firth, B. G.; Ouriel K. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:899–910.
 104. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Natalizumab (▼Tysabri): Nuevas Recomendaciones Para Minimizar El Riesgo De Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. 2016.
 105. Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;366:339–86.
 106. García Merino J, Sánchez A. Basic mechanisms of action of fingolimod in relation to multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2012;55:31–7.
 107. Sanitarios AE de M y P. FINGOLIMOD (▼GILENYA): RECOMENDACIONES SOBRE LOS RIESGOS RELACIONADOS CON SU EFECTO INMUNOSUPRESOR. 2015.
 108. Hu Y, Turner MJ, Shields J, Gale MS, Hutto E, Roberts BL, et al. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

- Immunology. 2009;128(2):260–70.
109. Rao SP, Sancho J, Campos-Rivera J, Boutin PM, Severy PB, Weeden T, et al. Human Peripheral Blood Mononuclear Cells Exhibit Heterogeneous CD52 Expression Levels and Show Differential Sensitivity to Alemtuzumab Mediated Cytolysis. *PLoS One*. 2012 25;7(6):e39416.
 110. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Hartung H-P, Fox EJ, Giovannoni G, et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up. Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*. 2017;89(11):1107–16.
 111. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung H-P, Havrdova E, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up Efficacy and safety findings. *Neurology*. 2017;89(11):1117-1126.
 112. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Alemtuzumab: Nuevas restricciones de uso. 2019.
 113. Warnke C, Zu Hörste GM, Hartung HP, Stüve O, Kieseier BC. Review of teriflunomide and its potential in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5(1):333–40.
 114. Claussen MC, Korn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS - Teriflunomide. *Clin Immunol*. 2012;142(1):49–56.
 115. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1293–303.
 116. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):247–56.
 117. Phillips JT, Fox RJ. BG-12 in multiple sclerosis . *Semin Neurol*. 2013;33(1):56-65.
 118. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1087–97.
 119. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Kita M, Havrdova E, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol*. 2013;260(9):2286-96.
 120. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Hutchinson M, Kappos L, Havrdova E, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler*. 2017;23(2):253–65.
 121. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dimetilfumarato (tecfidera®): nuevas recomendaciones de uso para prevenir el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (Imp). 2015.
 122. Sabin J, Urriaga S, Pilo B, Thuissard I, Galan V, Sainz de la Maza S, et al. Tolerability and safety of dimethyl fumarate in relapsing multiple sclerosis: a prospective observational multicenter study in a real-life Spanish population. *J Neurol*. 2020;(0123456789):4–6.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

123. Guarnaccia JB, Rinder H, Smith B. Preferential effects of cladribine on lymphocyte subpopulations. Abstracts of the World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Montreal, Canada.; 2008.
124. Leist TP, Weissert R. Cladribine: Mode of Action and Implications for Treatment of Multiple Sclerosis. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34(1):28–35.
125. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler J.* 2018;24(12):1594–604.
126. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):416–26.
127. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cladribina (Leustatin®, Litak®) y riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal progresiva. 2017.
128. Klein C, Lammens A, Schäfer W, Georges G, Schwaiger M, Mössner E, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs.* 2013;5(1):22–33.
129. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):209-220.
130. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221–34.
131. Hartung H-P, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2002;360(9350):2018–25.
132. Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, Zwingers T, Gonsette R, Hartung H-P, et al. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial. *Neurology.* 2005 13;65(5):690–5.
133. Ramkumar B, Chadha MK, Barcos M, Sait SNJ, Heyman MR, Baer MR. Acute promyelocytic leukemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. *Cancer Genet Cytogenet.* 2008 15;182(2):126–9.
134. Bosca I, Pascual AM, Casanova B, Coret F, Sanz MA. Four new cases of therapy-related acute promyelocytic leukemia after mitoxantrone. *Neurology.* 2008 Aug 5;71(6):457–8.
135. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW, Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2010;74(18):1463–70.
136. European Medicines Agency. EMA review of Zinbryta confirms medicine’s risks outweigh its benefits. 2018.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

137. Ebers GC. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352(9139):1498–504.
138. Comi G, Cohen JA, Arnold DL, Wynn D, Filippi M. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;69(1):75–82.
139. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:387–401.
140. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):545–56.
141. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*. 2017;389(10076):1347–56.
142. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):269–85.
143. Oreja-Guevara C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, The European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Spain. *Mult Scler J*. 2017;23(2_suppl):166–78.
144. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Mult Scler*. 2012;18(2 Suppl):7–15.
145. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler J*. 2017 Jul 1;23(8):1123–36.
146. Rivera-Navarro J, Benito-León J, Oreja-Guevara C, Pardo J, Bowakim Dib W, Orts E, et al. Burden and health-related quality of life of Spanish caregivers of persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15(11):1347–55.
147. Sobocki P, Pugliatti M, Lauer K, Kobelt G. Estimation of the cost of MS in Europe: Extrapolations from a multinational cost study. *Mult Scler J*. 2007;13(8):1054–64.
148. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Soliño O, Pérez-Miranda J, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Heal Econ*. 2006;7(S02):65–74.
149. Casado V, Martínez-Yélamos S, Martínez-Yélamos A, Carmona O, Alonso L, Romero L, et al. Direct and indirect costs of Multiple Sclerosis in Baix Llobregat (Catalonia, Spain), according to disability. *BMC Health Serv Res*. 2006;6(1):143.
150. Sicras-Mainar A, Ruíz-Beato E, Navarro-Artieda R, Maurino J. Impact on healthcare resource utilization of multiple sclerosis in Spain. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):1–7.
151. Fernández O, Calleja-Hernández MA, Meca-Lallana J, Oreja-Guevara C, Polanco A, Pérez-Alcántara F. Estimate of the cost of multiple sclerosis in Spain by literature review. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2017;17(4):321–33.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

152. Parés-Badell O, Barbaglia G, Jerinic P, Gustavsson A, Salvador-Carulla L, Alonso J. Cost of Disorders of the Brain in Spain. Foffani G, editor. PLoS One. 2014;9(8):e105471.
153. Casado V, Martínez-Yélamos S, Martínez-Yélamos A, Carmona O, Alonso L, Romero L, et al. ¿Cuanto cuesta un brote de esclerosis múltiple en Cataluña? Neurología. 2006;21(7):341–7.
154. Oreja-Guevara C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Spain. Mult Scler J. 2017;23(2_suppl):166–78.
155. Casado V, Romero L, Gubieras L, Alonso L, Moral E, Martínez-Yelamos S, et al. An approach to estimating the intangible costs of multiple sclerosis according to disability in Catalonia, Spain. Mult Scler J. 2007;13(6):800–4.
156. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Ginebra; 2003.
157. Codina C, Martínez M, Tuset M, del Cacho E, Teresa Martín M, M. Miró J, et al. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20(10):484–90.
158. Llabre MM, Weaver KE, Durán RE, Antoni MH, McPherson-Baker S, Schneiderman N. A Measurement Model of Medication Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy and Its Relation to Viral Load in HIV-Positive Adults. AIDS Patient Care STDS. 2006;20(10):701–11.
159. Ibarra Barrueta O, Sánchez-Rubio Ferrández J. Estimación de la adherencia. En: Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Euromedice Vivactis; 2017. p. 13–29.
160. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. Biomed Res Int. 2015;2015:1–12.
161. Farmer KC. Methods for Measuring and Monitoring Medication Regimen Adherence in Clinical Trials and Clinical Practice. Clin Ther. 1999;21(6):1074–90.
162. Nguyen T, Caze A La, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2014;77(3): 427–445.
163. McNabb J, Nicolau D, Stoner J, Ross J. Patterns of adherence to antiretroviral medications: the value of electronic monitoring. AIDS. 2003;17:1763–7.
164. Menzin J, Caon C, Nichols C, White LA, Friedman M, Pill MW. Narrative review of the literature on adherence to disease- modifying therapies among patients with multiple sclerosis. J Manag Care Pharm. 2013;19(SUPPL.1):S24–41.
165. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, et al. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2011;18(1):69–77.
166. Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson JJ, Kamat S. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. Adv Ther. 2011;28(1):51–61.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

167. Kim S, Shin DW, Yun JM, Hwang Y, Park SK, Ko YJ, et al. Medication Adherence and the Risk of Cardiovascular Mortality and Hospitalization among Patients with Newly Prescribed Antihypertensive Medications. *Hypertension*. 2016;67(3):506–12.
168. Zhang T, Kingwell E, Zhu F, Petkau J, Kastrukoff LF, Marrie RA, et al. Effect of adherence to the first-generation injectable immunomodulatory drugs on disability accumulation in multiple sclerosis: A longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(9):e018612.
169. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Heal*. 2008;11(1):44–7.
170. O'Rourke KE, Hutchinson M. Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns. *Mult Scler J*. 2005 Feb 2;11(1):46–50.
171. Ruggieri RM, Settiani N, Viviano L, Attanasio M, Giglia L, Almasio P, et al. Long-term interferon- β treatment for multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2003;24(5):361–4.
172. Tremlett HL, Oger J. Interrupted therapy: Stopping and switching of the β -interferons prescribed for MS. *Neurology*. 2003;61(4):551–4.
173. Zhornitsky S, Greenfield J, Koch MW, Patten SB, Harris C, Wall W, et al. Long-term persistence with injectable therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: An 18-year observational cohort study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123824.
174. Reynolds MW, Stephen R, Seaman C, Rajagopalan K. Persistence and adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(3):663–74.
175. Correia I, Marques IB, Sousa M, Batista S, Ferreira R, Nunes C, et al. Predictors of first-line treatment persistence in a Portuguese cohort of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. 2016;33:73–8.
176. Bartolomé-García E, Usarralde-Perez A, Sanmartín-Fenollera P, Pérez-Encinas M. Persistence and adherence to interferon and glatiramer acetate in patients with multiple sclerosis. *Eur J Hosp Pharm*. 2017;0:1–6.
177. Bergvall N, Petrilla AA, Karkare SU, Lahoz R, Agashivala N, Pradhan A, et al. Persistence with and adherence to fingolimod compared with other disease-modifying therapies for the treatment of multiple sclerosis: a retrospective US claims database analysis. *J Med Econ*. 2014;17(10):696–707.
178. Lattanzi S, Danni M, Taffi R, Cerqua R, Carlini G, Pulcini A, et al. Persistence to oral disease-modifying therapies in multiple sclerosis patients. *J Neurol*. 2017.64, 2325–2329
179. Barrueta OI, Verdugo RM, Sola NR, Ventura JM. Adherencia en pacientes en tratamiento crónico : resultados del “ Día de la Adherencia ” del 2013. *Farm Hosp*. 2015;39(2):109–13.
180. Núñez Montenegro AJ, Montiel Luque A, Martín Auriol E, Torres Verdú B, Lara Moreno C, González Correa JA. Adherencia al tratamiento en pacientes polimedcados mayores de 65 años con prescripción por principio activo. *Aten Primaria*. 2014;46(5):238–45.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

181. Conthe P, Márquez Contreras E, Aliaga Pérez A, Barragán García B, Fernández De Cano Martín MN, González Jurado M, et al. Adherencia terapéutica en la enfermedad crónica: estado de la situación y perspectiva de futuro. *Rev Clin Esp.* 2014;214(6):336–44.
182. Gadkari AS, McHorney CA. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: How unintentional is it really?. *BMC Health Serv Res.* 2012;12(1):98.
183. Gabinete de estudios de Sociología y Comunicación. Encuesta sobre adherencia terapéutica en España. *Fund Farmaindustria.* 2016;1–63.
184. Rigueira García AI. Cumplimiento terapéutico: ¿qué conocemos de España? *Atención Primaria.* 2001;27(8):559–68.
185. van Vlerken LG, Arends P, Lieveld FI, Arends JE, Brouwer WP, Siersema PD, et al. Real life adherence of chronic hepatitis B patients to entecavir treatment. *Dig Liver Dis.* 2015;47(7):577–83.
186. Abdulrahman SA, Rampal L, Othman N, Ibrahim F, Kadir Shahar H, Radhakrishnan AP. Socioeconomic Predictors of Adherence Behavior among HIV-Positive Patients Receiving Antiretroviral Therapy in Selangor, Malaysia. *Asia-Pacific J Public Heal.* 2017;29(4):304–14.
187. Zullig LL, Stechuchak KM, Goldstein KM, Olsen MK, McCant FM, Danus S, et al. Patient-reported medication adherence barriers among patients with cardiovascular risk factors. *J Manag Care Pharm.* 2015;21(6):479–85.
188. Jakubovski E, Carlson JP, Bloch MH. Prognostic Subgroups for Remission, Response, and Treatment Continuation in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Trial. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(11):1535–45.
189. Hamann J, Heres S, Seemann U, Beitinger R, Spill B, Kissling W. Effects of an integrated care program for outpatients with affective or psychotic disorders. *Psychiatry Res.* 2014;217(1–2):15–9.
190. Le Grande MR, Jackson AC, Murphy BM, Thomason N. Relationship between sleep disturbance, depression and anxiety in the 12 months following a cardiac event. *Psychol Heal Med.* 2016;21(1):52–9.
191. National Institute for Health and Clinical Excellence. Medicines adherence: Involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. *NICE Guidel.* 2009;1–31.
192. Selak V, Elley CR, Bullen C, Crengle S, Wadham A, Rafter N, et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: Randomised controlled trial in primary care. *BMJ.* 2014;348.
193. Ciccarelli O, Thompson A. Multiple sclerosis in 2015: Managing the complexity of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(2):70–2.
194. Corneli A, Perry B, McKenna K, Agot K, Ahmed K, Micro Mm, et al. Participants' Explanations for Nonadherence in the FEM-PrEP Clinical Trial Background: FEM-PrEP—a clinical trial of daily, oral emtricitabine. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;71(4):452–61.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

195. Gadallah MA, Boulos DN, Gebrel A, Dewedar S, Morisky DE. Assessment of rheumatoid arthritis patients'. *Am J Med Sci.* 2015;349(2):151–6.
196. Río J, Porcel J, Téllez N, Sánchez-Betancourt A, Tintoré M ar, Arévalo MJ, et al. Factors related with treatment adherence to interferon b and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2005;11(3):306–9.
197. Wicks P, Massagli M, Kulkarni A, Dastani H. Use of an Online Community to Develop Patient-Reported Outcome Instruments: The Multiple Sclerosis Treatment Adherence Questionnaire (MS-TAQ). *J Med Internet Res.* 2011;13(1):e12.
198. Tarrant M, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ. The Impact of Comorbid Depression on Adherence to Therapy for Multiple Sclerosis. *Mult Scler Int.* 2011;2011:1–10.
199. Patti F. Optimizing the benefit of multiple sclerosis therapy: the importance of treatment adherence. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:1–9.
200. Bruce JM, Hancock LM, Arnett P, Lynch S. Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality, and cognition. *J Behav Med.* 2010;33(3):219–27.
201. Munsell M, Frean M, Menzin J, Phillips AL. An evaluation of adherence in patients with multiple sclerosis newly initiating treatment with a self-injectable or an oral disease-modifying drug. *Patient Prefer Adherence.* 2017; 11: 55–62.
202. Higuera L, Carlin CS, Anderson S. Adherence to Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *J Manag care Spec Pharm.* 2016;22(12):1394–401.
203. Morgado M, Rolo S, Castelo-Branco M. Pharmacist intervention program to enhance hypertension control: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(1):132–40.
204. Lester RT, Ritvo P, Mills EJ, Kariri A, Karanja S, Chung MH, et al. Effects of a mobile phone short message service on antiretroviral treatment adherence in Kenya (WelTel Kenya1): a randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9755):1838–45.
205. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, et al. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: A systematic literature review and meta-analysis. *Drugs.* 2013;73(6):545–62.
206. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD000011.
207. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: A systematic review. *Arch Intern Med.* 2007;167(6):540–50.
208. Treatment Center for Substance Abuse. Motivational Interviewing as a Counseling Style. In: *Enhancing Motivation for Change in Substance Abuse Treatment Treatment Improvement Protocol (TIP) Series, No 35.* 2019th ed. Rockville: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2019. p. 35–64.
209. Miller W, Rose GS. Toward a Theory of Motivational Interviewing MI was not founded

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

- on theory. *Am Psychol.* 2009;64(6):527–37.
210. Martín Conde M, López García B. Estrategias para la mejora de la adherencia. In: Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R, editors. *Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento.* Barcelona: Euromedice Vivactis; 2017. p. 45–59.
 211. Rollnick S, Allison J. Motivational interviewing. In: Stockwell T, Heather N, editors. *The Essential Handbook of Treatment and Prevention of Alcohol Problems.* West Sussex: John Wiley & sons, Ltd.; 2004. p. 105–15.
 212. Ellis DA, Templin T, Naar-King S, Frey MA, Cunningham PB, Podolski C-L, et al. Multisystemic therapy for adolescents with poorly controlled type I diabetes: Stability of treatment effects in a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 2007;75(1):168–74.
 213. Farooq S, Nazar Z, Irfan M, Akhter J, Gul E, Irfan U, et al. Schizophrenia medication adherence in a resource-poor setting: randomised controlled trial of supervised treatment in out-patients for schizophrenia (STOPS). *Br J Psychiatry.* 2011;199(6):467–72.
 214. María Valderas J, Ferrer M, Alonso J. Instrumentos de medida de calidad de vida relacionada con la salud y de otros resultados percibidos por los pacientes. *Med Clin.* 2005;125:56–60.
 215. Pueyo Velasco JI, Rejas Gutiérrez J. Resultados comunicados por el paciente en las fichas técnicas de medicamentos aprobados en España durante el período 2000-2012. *Rev Esp Salud Publica.* 2014;88(5):613–27.
 216. Olascoaga J. Calidad de vida y esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2010;51(5):279–88.
 217. Nowinski CJ, Miller DM, Cella D. Evolution of Patient-Reported Outcomes and Their Role in Multiple Sclerosis Clinical Trials. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):934–44.
 218. Benito-León J, Manuel Morales J, Rivera-Navarro J, Mitchell AJ. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disabil Rehabil.* 2003;25(23):1291–303.
 219. Rudick RA, Miller D, Clough JD, Gragg LA, Farmer RG. Quality of Life in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 1992 Dec 1;49(12):1237–42.
 220. Rudick RA, Miller DM. Health-related quality of life in multiple sclerosis: Current evidence, measurement and effects of disease severity and treatment. *CNS Drugs.* 2008;22(10):827–39.
 221. Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko AA, Pelletier J, Liu S, et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler J.* 2015;21(8):1025–35.
 222. Newsome SD, Guo S, Altincatal A, Proskorovsky I, Kinter E, Phillips G, et al. Impact of peginterferon beta-1a and disease factors on quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(4):350–7.
 223. Johnson KM, Zhou H, Lin F, Ko JJ, Herrera V. Real-World Adherence and Persistence to Oral Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis Patients Over 1 Year. *J Manag*

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

- Care Spec Pharm. 2017;23(8):844–52.
224. Halpern R, Agarwal S, Borton L, Oneacre K, Lopez-Bresnahan M V. Adherence and persistence among multiple sclerosis patients after one immunomodulatory therapy failure: Retrospective claims analysis. *Adv Ther.* 2011;28(9):761-75.
225. Menzin J, Caon C, Nichols C, White LA, Friedman M, Pill MW. Narrative Review of the Literature on Adherence to Disease-Modifying Therapies Among Patients with Multiple Sclerosis. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(SUPPL.1):S24–41.
226. Mahlich J, Sruamsiri R. Persistence with biologic agents for the treatment of rheumatoid arthritis in Japan. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1509–19.
227. Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, Chan A, Tankersley MA. Impact of Adherence to Interferons in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Clin Drug Investig.* 2010;30(2):89–100.
228. Vicente Iturbe C, Ara Callizo JR, Huarte Lacunza R, Navarro Aznárez H, Serrano Mislata N, Rabanaque Hernández MJ. Discontinuation and long- term adherence to beta interferon therapy in patients with multiple sclerosis. *Farm Hosp.* 2012;36(2):77–83.
229. López Méndez P, Río Izquierdo J, Pérez Ricart A, Tintoré Subirana M del M, Sastre Garriga J, Cardona Pascual I, et al. Adhesión terapéutica a tratamiento inmunomodulador de pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2013;56(01):8.
230. Arroyo E, Grau C, Ramo C, Parra J, Sánchez-Soliño O. Estudio global de adherencia a los tratamientos inmunomoduladores en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante: resultados a 2 años. *Neurología.* 2010;25(7):435–42.
231. Jarab AS, Mukattash TL. Exploring variables associated with medication non-adherence in patients with COPD. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(5):1202–9.
232. Pantuzza LL, Ceccato M das GB, Silveira MR, Junqueira LMR, Reis AMM. Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(11):1475–89.
233. Evans C, Marrie RA, Zhu F, Leung S, Lu X, Kingwell E, et al. Adherence to disease-modifying therapies for multiple sclerosis and subsequent hospitalizations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(6):702–11.
234. Kalincik T, Spelman T, Trojano M, Duquette P, Izquierdo G, Grammond P, et al. Persistence on therapy and propensity matched outcome comparison of two subcutaneous interferon beta 1a dosages for multiple sclerosis. *PLoS One.* 2013;8(5):e63480.
235. Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, Brex PA. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: “Association of British Neurologists” guidelines. *Pract Neurol.* 2019;19(2):106–14.
236. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. COMERCIALIZACIÓN EFECTIVA DE MEDICAMENTOS CON AUTORIZACIÓN NACIONAL (Procedimiento Nacional, Procedimiento de Reconocimiento Mutuo y Procedimiento Descentralizado). 2011.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

237. Mestre-Ferrándiz J, Iniesta M, Trapero-Bertran M, Espín J, Brosa M. Análisis de la evolución en el acceso a los medicamentos huérfanos en España. *Gac Sanit.* 2020;34(2):141–9.
238. Pinyol C, Valmaseda A, Gómez-Ulloa D, Solozabal M, Restovic G. Duración del proceso de financiación en España de los fármacos innovadores aprobados por la Agencia Europea del Medicamento: 2008-2013. *Rev Esp Salud Publica.* 2015;89(2):189–200.
239. López-Méndez P, Río J, Pérez-Ricart A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Cardona-Pascual I, et al. Therapy adherence to immunomodulator treatment in patients with multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2013;56(1):8–12.
240. Stolpe S, Kroes MA, Webb N, Wisniewski T. A systematic review of insulin adherence measures in patients with diabetes. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(11):1224–46.
241. Forbes CA, Deshpande S, Sorio-Vilela F, Kutikova L, Duffy S, Gouni-Berthold I, et al. A systematic literature review comparing methods for the measurement of patient persistence and adherence. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(9):1613–25.
242. Taitel M, Fensterheim L, Kirkham H, Sekula R, Duncan I. Medication days' supply, Adherence, wastage, and cost among chronic patients in Medicaid. *Medicare Medicaid Res Rev.* 2012;2(3):1–13.
243. Kale HP, Patel AM, Carroll N V. A comparison of pharmacy dispensing channel use and adherence to specialty drugs among Medicare Part D beneficiaries. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(4):317-326b.
244. Evans C, Marrie RA, Zhu F, Leung S, Lu X, Melesse DY, et al. Adherence and persistence to drug therapies for multiple sclerosis: A population-based study. *Mult Scler Relat Disord.* 2016; 8:78-85.
245. Melesse DY, Marrie RA, Blanchard JF, Yu BN, Evans C. Persistence to disease-modifying therapies for multiple sclerosis in a Canadian cohort. *Patient Prefer Adherence.* 2017; 11:1093–101.
246. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, Wynn D, Sidi Y, Steinerman JR, et al. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(4):370–6.
247. Agashivala N, Wu N, Abouzaid S, Wu Y, Kim E, Boulanger L, et al. Compliance to fingolimod and other disease modifying treatments in multiple sclerosis patients, a retrospective cohort study. *BMC Neurol.* 2013;13(1):138.
248. Saiz A, Mora S, Blanco J. Cumplimiento terapéutico con terapias modificadoras de la enfermedad de primera línea en pacientes con esclerosis múltiple. Estudio COMPLIANCE. *Neurología.* 2015;30(4):214–22.
249. Burks J, Marshall T, Ye X. Adherence to disease-modifying therapies and its impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis. *Clin Outcomes Res.* 2017; 9:251–60.
250. Setayeshgar S, Kingwell E, Zhu F, Zhang T, Carruthers R, Marrie RA, et al. Persistence and adherence to the new oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis: A

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

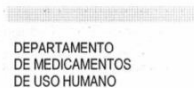
- population-based study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:364–9.
251. Harty GT, Wong SL, Tang M, Budhia S. Discontinuation of Disease-modifying Treatments in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis – A Systematic Literature Review of Observational Studies. *Eur Neurol Rev*. 2019;14(1):36.
 252. Gross RH, Corboy JR. Monitoring, Switching, and Stopping Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019;25(3):715–35.
 253. Jongen PJ, Lemmens WA, Hoogervorst EL, Donders R. Glatiramer acetate treatment persistence - but not adherence - in multiple sclerosis patients is predicted by health-related quality of life and self-efficacy: a prospective web-based patient-centred study (CAIR study). *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):50.
 254. Oleen-Burkey M, Cyhaniuk A, Swallow E. Retrospective US database analysis of persistence with glatiramer acetate vs. available disease-modifying therapies for multiple sclerosis: 2001–2010. *BMC Neurol*. 2014;14(1):11.
 255. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing Terminology and Definitions of Medication Adherence and Persistence in Research Employing Electronic Databases. *Med Care*. 2013;51:S11–21.
 256. McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(4):1040–3.
 257. Murage M, Tongbram V, Feldman S, Malatestinic W, Larmore C, Muram T, et al. Medication adherence and persistence in patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1483–503.
 258. Neubauer S, Cifaldi M, Mittendorf T, Ganguli A, Wolff M, Zeidler J. Biologic TNF inhibiting agents for treatment of rheumatoid arthritis: persistence and dosing patterns in Germany. *Health Econ Rev*. 2014;4(1):32.
 259. Hendrix N, Marcum ZA, Veenstra DL. Medication persistence of targeted immunomodulators for plaque psoriasis: A retrospective analysis using a U.S. claims database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(6):675–83.
 260. Eriksson I, Cars T, Piehl F, Malmström RE, Wettermark B, von Euler M. Persistence with dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(2):219–26.
 261. Evans C, Tam J, Kingwell E, Oger J, Tremlett H. Long-Term Persistence With the Immunomodulatory Drugs for Multiple Sclerosis: A Retrospective Database Study. *Clin Ther*. 2012;34(2):341–50.
 262. Parikh Thomas N, Curkendall Amanda Farr SM, Yu Dana Hurley E. The impact of persistence with therapy on inpatient admissions and emergency room visits in the US among patients with multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2016;19(5):497-505.
 263. Hansen K, Schüssel K, Kieble M, Werning J, Schulz M, Friis R, et al. Adherence to Disease Modifying Drugs among Patients with Multiple Sclerosis in Germany: A Retrospective Cohort Study. *Ramagopalan S V., editor. PLoS One*. 2015;10(7):e0133279.

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

264. Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol.* 2013;64(1):135–68.
265. Sánchez-Rivero I, Madoz-Gúrpide A, Parro-Torres C, Hernández-Huerta D, Ochoa Mangado E. Influencia del consumo de sustancias y el deterioro cognitivo en la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+. *Adicciones.* 2018;32(1):7.
266. Gutiérrez-Colina AM, Eaton CK, Lee JL, Reed-Knight B, Loiselle K, Mee LL, et al. Executive Functioning, Barriers to Adherence, and Nonadherence in Adolescent and Young Adult Transplant Recipients. *J Pediatr Psychol.* 2016;41(7):759–67.
267. Dolansky MA, Hawkins MAW, Schaefer JT, Sattar A, Gunstad J, Redle JD, et al. Association Between Poorer Cognitive Function and Reduced Objectively Monitored Medication Adherence in Patients With Heart Failure. *Circ Hear Fail.* 2016;9(12):e002475
268. McKay KA, Tremlett H, Patten SB, Fisk JD, Evans C, Fiest K, et al. Determinants of non-adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: A cross-Canada prospective study. *Mult Scler.* 2017;23(4):588–96.

ANEXOS

Anexo I Documento de clasificación de estudio clínico de la AEMPS



DESTINATARIO:

D^a MARTA ACHAQUES RODRÍGUEZ
SERVICIO DE FARMACIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE
CRTA. TOLEDO. KM. 12.5
28905 – GETAFE. MADRID

Fecha: 17 de noviembre de 2016

REFERENCIA: ESTUDIO PERADEME

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado “ESTUDIO DE PERSISTENCIA Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS MODIFICADORES DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE”, con código MAR-ESM-2016-01

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA

N. de Registro: 20881 / RG 35966
Fecha: 19/11/2016 12:45:57

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a MARTA ACHAQUES RODRÍGUEZ

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **16 de noviembre de 2016**, por **D^a MARTA ACHAQUES RODRÍGUEZ**, para la clasificación del estudio titulado **"ESTUDIO DE PERSISTENCIA Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS MODIFICADORES DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE"**, con código **MAR-ESM-2016-01** y cuyo promotor es **Área de Atención a Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Getafe**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo"** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.



DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁴⁾

Madrid, a 17 de noviembre de 2016

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Departamento de Medicamentos de Uso Humano
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

César Hernández García



¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

Anexo II Documento de aprobación del estudio por el CEIC del Hospital Universitario de Getafe



Hospital Universitario
de Getafe

Comunidad de Madrid

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. RICARDO SANZ FERNÁNDEZ, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que este Comité en su reunión del 01 de diciembre de 2016 (A11/16) ha evaluado la documentación correspondiente al proyecto titulado: **"Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con medicamentos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con Esclerosis Múltiple."**

Protocolo: versión 1, de noviembre de 2016.

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del proyecto y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el proyecto.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto sea realizado por la Dra. Marta Achaques Rodríguez del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Getafe, como investigadora principal.

Lo que firmo en Getafe, a 01 de diciembre de 2016.



Fdo: D. Ricardo Sanz Fernández.
Presidente del CEIC
Hospital Universitario de Getafe.



Hospital Universitario
de Getafe
Comité Ético de
Investigación Clínica

EST: 16/89

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.



Hospital Universitario
de Getafe

Comunidad de Madrid

D. Ricardo Sanz Fernández, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Getafe.

HACE CONSTAR QUE:

Que la composición del CEIC, en la reunión en la que ha sido evaluada la documentación del estudio titulado: **"Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con medicamentos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con Esclerosis Múltiple."**

Protocolo: versión 1, de noviembre de 2016.

es la siguiente:

D. RICARDO SANZ FERNANDEZ Miembro del Comité de Investigación. Jefe de Servicio de Otorrinolaringología	Presidente del CEIC
D. ALFONSO MONEREO ALONSO Médico con labor asistencial: Sº de Medicina Interna	Vicepresidente
D. JOSE ANGEL LORENTE BALANZA Miembro del Comité de Investigación. Médico con labor Asistencial: Servicio de U.C.I.	Secretario
D. MANUEL FREIRE MAGARIÑOS Director Médico	Vocal
Dª. ROCÍO ÁLVAREZ NIDO Especialista Medicina de Familia y Comunitaria	Vocal
Dª. Mª CONCEPCIÓN GARCÍA ESCUDERO Dirección de Enfermería	Vocal
Dª. Mª TERESA MOLINA GARCÍA Jefa del Servicio de Farmacia Hospitalaria	Vocal
D. MIGUEL ANGEL RAMIRO AVILÉS Doctor en Derecho	Vocal
Dª. ANA ROSA SOLORZANO MARTIN Farmacéutica Atención Primaria	Vocal
D. FERNANDO GARCÍA NAVARRETE Jefe del Servicio de Traumatología	Vocal
D. JOAQUIN DE HARO MIRALLES Médico con labor asistencia: Sº Cirugía Vasculat	Vocal
Dª. IRENE CUADRADO PEREZ Medico con labor asistencial, Sº Pediatría	Vocal
Dª. ANA Mª JIMENEZ GORDO Médico con labor asistencia, Sº Oncología	Vocal
Dª. OLGA LAOSA ZAFRA Farmacóloga Clínica	Vocal

EST: 16/89

Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.



Hospital Universitario
de Getafe

Comunidad de Madrid

D. JUAN JOSÉ GRANIZO MARTÍNEZ Médico Independiente	Vocal
D ^a LAURA PEDRAZA SEPÚLVEDA Farmacóloga Clínica	Vocal
D ^a EMILIA CONDÉS MORENO Miembro Externo Universidad Europea de Madrid	Vocal
D. OSCAR PEÑUELAS RODRÍGUEZ Médico Labor Asistencial, S ^o UCI Hospital Infanta Cristina de Parla	Vocal
D. JAVIER SANCHEZ-RUBIO FERRÁNDEZ Farmacéutico del Hospital de Getafe	Vocal
D ^a , M ^a PAZ ALCALDE CASTELLANO Secretaría Técnica	


La Dra. Teresa Molina García y el Dr. Javier Sánchez- Rubio Ferrández se ausentaron de la reunión en el momento de la evaluación de este proyecto, por formar parte del equipo investigador del mismo.

Para que conste donde proceda a petición del Promotor.

Getafe, a 01 de diciembre de 2016.



Fdo: D. Ricardo Sanz Fernández
PRESIDENTE DEL CEIC Hospital Universitario
de Getafe
Comité Ético de
Investigación Clínica



EST: 16/89