

Originales

» **Efectos de un programa de Atención Farmacéutica para pacientes con esclerosis múltiple sobre la adherencia al tratamiento inmunomodulador.**

Sánchez Casanueva T, Tenías Burillo JM, Martínez Martínez F, Valenzuela Gámez JC, Navarro Maestre E, Calleja Hernández MA.

» **Estudios microbiológicos y toxicológicos de *Mitracarpus megapotamicus***

Toribio MS, Pombar AS, Oriani SD, Toso RE, Fernández JG.

» **Estabilidad de la quitosana derivada de quitina de langosta *Panulirus argus*, materia prima.**

De la Paz N, Pérez D, Fernández M, García C, López O, Nogueira A.

Revisiones

» **La calidad de los medicamentos fabricados industrialmente en España entre 1944 y 1992. Revisión de los requerimientos de calidad establecidos en la legislación oficial durante este período.**

Buhigas Cardó MR, Suñé Negre JM, Bel Prieto E.

Originales Breves

» **Evaluación de la biosimilitud y comparabilidad de medicamentos biosimilares**

Calvo Hernández B, Zúñiga Hernando L, Gómez López-Tello P.

Artículos Especiales

» **Ionic liquids based active pharmaceutical ingredients**

Sekhon BS.

Efectos de un programa de Atención Farmacéutica para pacientes con esclerosis múltiple sobre la adherencia al tratamiento inmunomodulador.

Tomás Sánchez Casanueva¹, José María Tenías Burillo², Fernando Martínez Martínez³, Juan Carlos Valenzuela Gámez¹, Esther Navarro Maestre⁴, Miguel Ángel Calleja Hernández⁵

1. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario La Mancha Centro.
2. Unidad de Apoyo a la Investigación, Área de Investigación, Docencia y Formación. Complejo Hospitalario La Mancha Centro
3. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada.
4. Servicio de Urgencias. Hospital Virgen de Altagracia de Manzanares.
5. Unidad de Gestión Clínica Intercentro e Interniveles de Farmacia de Granada. Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

Original Paper Artículo Original

Correspondence/Correspondencia:

Tomás Sánchez Casanueva
Hospital General Universitario de Tomelloso
Vereda de Socuellamos S/N; 13700-Tomelloso
(Ciudad Real)
Teléfono: 926 525 854
Fax: 926 525 853
E-mail: tomas.sanchez.c@gmail.com

Competing interest / Conflicto de intereses:
Authors declared that there was no conflict of interest associated with this research work.

Fundings / Financiación:
The authors declare that they haven't received funding.

Received: 20.09.2012
Accepted: 26.06.2013

RESUMEN

Objetivos: Analizar el efecto de la implantación de un programa de atención farmacéutica específico para pacientes con esclerosis múltiple sobre la adherencia al tratamiento inmunomodulador. Conocer con que fármacos han sido tratados, su duración, los tipos de tratamiento de inicio así como la frecuencia y sus motivos de cambio.

Métodos: Programa de atención farmacéutica con un diseño pre-post exposición, longitudinal, prospectivo del 1 de junio a 31 de diciembre de 2011 sobre pacientes con esclerosis múltiple, en tratamiento con algún fármaco inmunomodulador parenterales dispensados de forma ambulatoria. Retrospectivamente también se recogieron y analizaron variables relacionadas con los tratamientos inmunomoduladores recibidos y con la adherencia: % de adherencia = (dosis de fármaco dispensadas / dosis necesarias) x 100. Se utilizó como nivel de significación una $p < 0,05$ y un intervalo de confianza del 95%.

Resultados: La adherencia previa (97,3%) fue inferior a la obtenida durante el periodo de estudio (98,4%): -1,12 (IC 95% = -3,39 - 1,14; $p = 0,326$). El tratamiento más frecuentemente administrado e iniciado fue el interferón- β . La duración mediana de los tratamientos fue de 39,5 meses (6,5 - 172). El principal motivo de cambio fue la respuesta subóptima.

Conclusiones: La adherencia fue siempre muy elevada y superior durante la fase prospectiva, pero no de manera significativa. Se observó un predominio de las terapias con interferón- β probablemente debido a ser el primer fármaco inmunomodulador disponible. El principal motivo de cambio observado fue la respuesta subóptima. Debido a su efectividad a largo plazo, los tratamientos inmunomoduladores se han mantenido durante largos periodos de tiempo.

PALABRAS CLAVE: Atención farmacéutica, Esclerosis múltiple, Cumplimiento de la medicación.

ABSTRACT

Aim: Analyze the effect of the implementation of a pharmaceutical care program specific for patients with multiple sclerosis on immunomodulatory treatment adherence. To know the drugs with which the patients have been treated, the duration, the types of treatment initiation, the frequency of change and its reasons.

Methods: A prospective, longitudinal study with a pre/post exposure design regarding the pharmaceutical care program implemented. All multiple sclerosis patients treated with immunomodulatory drugs from June 1 to December 31, 2011, were included. Also retrospectively were collected and analyzed variables related to immunomodulatory treatments received and adherence: % adherence = (dispensed drug dose / dose necessary) x 100. Was used as a significance level of $p < 0.05$ and a confidence interval of 95%.

Results: Prior adherence (97.3%) was lower than that obtained during the study period (98.4%): -1.12 (95% CI = -3.39 a 1.14, $P = 0.326$). The most common treatment administered and initiated was the interferon- β . The median duration of treatment was 39.5 months (6.5 - 172). The main reason of change was the suboptimal response.

Conclusions: Adherence was always very high and higher during the prospective phase, but not significantly. There was a predominance of therapies with interferon- β , probably due it was the first immunomodulatory drug available. The main reason of change observed was the suboptimal response. Because of its long-term effectiveness, immunomodulatory therapies have been maintained for long periods.

KEYWORDS: pharmaceutical care; multiple sclerosis; medication adherence.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica y progresiva caracterizada por la tríada de inflamación, desmielinización y gliosis (tejido cicatricial), dando lugar a lesiones (placas) de entre 1-2 mm que suelen aparecer en diferentes instantes y en distintas localizaciones del sistema nervioso central¹. La EM está considerada la segunda causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes² y por su gran efecto incapacitante provoca una pérdida importante en la calidad de vida, en general mayor a la producida por otras enfermedades crónicas³.

Existen cuatro tipos de EM⁴. La esclerosis múltiple recidivante remitente (EMRR) que comprende el 85% de los casos de EM de diagnóstico al inicio y se caracteriza por ataques discretos con evolución de días o semanas. A menudo las secuelas son mínimas o se produce la recuperación completa en las semanas o meses siguientes. La esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) comienza de la misma forma que la EMRR, pero en algún punto de su evolución cambia hacia un deterioro continuo de las funciones y sin relación con los ataques agudos (que pueden continuar o cesar en la fase progresiva). Para pacientes con EMRR, el riesgo de desarrollar EMSP es cercano al 2,5% por año. Por último existe también la esclerosis múltiple progresiva recidivante (EMPR) y la esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP), que se diferencian en la presencia o no de recidivas.

En España su prevalencia varían de entre 6,2 a 79 casos por cada 100.000 habitantes y la incidencia entre 0,6 y 5,3 casos por 100.000 habitantes/año⁵.

Los tratamientos inmunomoduladores parenterales dispensados en las unidades de pacientes externos son el interferón (IFN)- β 1a 30 μ g intramuscular (IM), IFN- β 1a 22 ó 44 μ g subcutáneo (SC), IFN- β 1b 0,25 mg SC, acetato de glatirámico 20 mg SC. Dichos fármacos han demostrado tener importantes efectos beneficiosos para los pacientes con EM, fundamentalmente en la EMRR⁶: reducción de la tasa de recaída, una menor progresión de la discapacidad y una acumulación más lenta de lesiones detectadas por resonancia magnética.

Aunque actualmente no está determinado el nivel mínimo de adherencia deseada⁷, se ha demostrado que los mayores beneficios a largo plazo solo se consiguen a través de un tratamiento continuo y sostenido⁸. Respecto a los factores que disminuyen la adherencia, se ha observado que una de las principales causas es el olvido de alguna dosis, con una incidencia mayor al 50% en los pacientes no adherentes, siendo mayores estas pérdidas de dosis entre los tratamientos que requieren un mayor número de

dosis. La otra causa principal descrita son las reacciones adversas en el lugar de inyección, descrita en hasta un 30% de los pacientes con una mala adherencia⁹. En otro estudio sobre 108 pacientes se determinó que la causa principal de discontinuación fue la presencia de efectos adversos (52%), seguido por la presencia de progresión (40%) y la percepción de que el tratamiento era ineficaz (20%)¹⁰.

La atención farmacéutica (AF) engloba como parte fundamental el seguimiento farmacoterapéutico, que incluye la monitorización de forma continuada de la farmacoterapia del paciente¹¹.

Es necesario implantar un programa de AF más exhaustivo que responda mejor a las necesidades de este tipo de pacientes, con el fin de obtener los mejores resultados posibles con el tratamiento que reciban

El objetivo principal de este estudio es analizar el efecto de la implantación de un programa de AF específico para pacientes con EM sobre la adherencia al tratamiento inmunomodulador. Otros objetivos perseguidos son conocer los fármacos con que han sido tratados los pacientes, su duración, los tipos de tratamiento de inicio así como la frecuencia y motivos de cambio de los mismos. A su vez consideramos que la consulta de AF a pacientes externos es un lugar idóneo para conseguir esos objetivos¹².

MÉTODOS

Se trató de un programa de AF con un diseño pre-post exposición, longitudinal, prospectivo de 6 meses de duración (del 1 de junio a 31 de diciembre de 2011) sobre los pacientes con EM, que estuviesen en tratamiento a fecha 1 de junio de 2011 con alguno de los fármacos inmunomoduladores parenterales dispensados de forma ambulatoria por el servicio de farmacia hospitalaria del Complejo Hospitalario Mancha Centro: IFN- β 1a 30 μ g IM, IFN- β 1a 22 ó 44 μ g subcutáneo SC, IFN- β 1b 0,25 mg SC ó acetato de glatirámico 20 mg SC. De manera retrospectiva, en los pacientes incluidos en el estudio, se analizaron datos históricos de variables relacionadas con los tratamientos inmunomoduladores recibidos y con la adherencia

Se incluyeron a todos aquellos pacientes mayores de 18 años, con cualquier tipo de EM y que ya se encontrasen en tratamiento con alguno de los citados fármacos inmunomoduladores a fecha 1 de junio de 2011. Se excluyeron a aquellos pacientes que suspendiesen el tratamiento durante el periodo de estudio.

Para la recogida de datos se utilizó una historia farmacoterapéutica específica, diseñada para el programa de AF, con diferentes apartados: número de historia,

fecha de nacimiento, sexo, tipo de EM, tratamiento inmunomodulador, tratamientos concomitantes. Incluía como anexo una hoja de intervención farmacéutica del método Dáder¹¹ para completarla en los casos en que fuese necesario y que permitió la identificación de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) así como la detección y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Los datos de la historia farmacoterapéutica se obtuvieron a través de la entrevista clínica en la unidad de AF, por medio de la historia clínica electrónica (Mambrino[®]) y utilizando el programa informático de dispensación a pacientes externos (Farmatools[®]).

El programa de AF se desarrolló mediante una serie de visitas bimensuales, coincidiendo con la duración de las dispensaciones. En la primera consulta se pasó al paciente un consentimiento informado para obtener su conformidad de participación en el estudio. Tras entregarlo, el farmacéutico completaba la historia farmacoterapéutica, identificando, detectando, previniendo y resolviendo posibles PRM y RNM. Se proporcionaba información oral y escrita (mediante folletos informativos diseñados para cada medicamento) sobre su funcionamiento, administración, precauciones, efectos adversos, conservación y consejos útiles. En las sucesivas consultas se seguía completando la historia farmacoterapéutica así como detectando, previniendo y resolviendo nuevos PRM y RNM.

Se determinó el % de adherencia¹² según registro de dispensaciones del programa de farmacia de pacientes externos (Farmatools[®]): % adherencia= (dosis de fármaco dispensadas/ dosis necesarias) x 100. Las dosis necesarias se definieron con el número teórico promedio de administraciones al día según las condiciones autorizadas para cada uno de los productos (0,14 para IFN beta 1-a IM, 0,5 para IFN beta 1-b SC, 0,43 para IFN beta 1-a SC, 0,14 para IFN beta 1-a SC en cartuchos y 1 para acetato de glatirámero) multiplicado por el tiempo de seguimiento. Las dosis de fármaco dispensadas se definieron como el número total de unidades proporcionadas descontando las

entregadas en la última dispensación. En el caso de que se produjera un cambio de tratamiento, para el cálculo de la adherencia se descontaron de las dosis dispensadas, las dosis remanentes, y el tiempo de exposición se calculó con la fecha de la primera dispensación del nuevo fármaco prescrito. Para el cálculo de la media, las adherencias superiores al 100% (dato resultante de adelantos en la recogida de medicación ya que las visitas no estaban programadas) se consideraron como adherencia 100%.

Se calcularon dos porcentajes de adherencia:

- El % de adherencia previo al inicio del estudio: para lo cual se tuvo en cuenta las dispensaciones registradas previas al inicio del estudio en el 1 de junio de 2011.
- El % de adherencia durante el periodo de estudio: considerando solo las dispensaciones realizadas durante el periodo de estudio (del 1 de junio al 31 de diciembre de 2011)

Adicionalmente se compararon dichos porcentajes de adherencia para ver si existían diferencias significativas.

Otras variables analizadas fueron los fármacos inmunomoduladores parenterales de dispensación ambulatoria recibidos los pacientes, la duración de los mismos (en meses), los tipos de tratamiento de inicio así como la frecuencia (número de veces) y motivos de cambio desde el inicio de su tratamiento hasta la fecha de finalización del estudio en diciembre de 2011. Estos datos se obtuvieron a través de la historia farmacoterapéutica, la historia clínica electrónica (Mambrino[®]) y el programa informático de pacientes externos de farmacia (Farmatools[®]).

A través de la historia clínica electrónica (Mambrino[®]) también se recogieron los datos demográficos de edad (años) a fecha 1 de junio de 2011, sexo y tipo de EM.

En un reciente estudio multicéntrico en el que participaron 39 servicios de farmacia españoles¹², se evaluó la adherencia a los mismos tratamientos inmunomoduladores (IFN-β1a IM, IFN-β1a SC, IFN-β1b SC, acetato de glatirámero). En él no se determinó el tamaño muestral y cada centro reclutó entre 5 y 26 pacientes. Por ello creemos que en nuestro estudio sería suficiente con reclutar al menos 50 pacientes.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables incluidas según su naturaleza cualitativa (frecuencias absolutas y

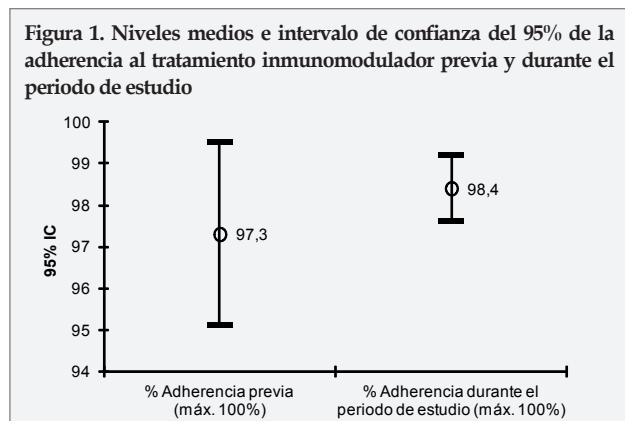


Tabla 1. Fármacos inmunomoduladores recibidos.

Tratamiento administrado	N (%)
IFN-β1a 30 µg IM	34 (37,8%)
IFN-β1b 0,25 mg SC	19 (21,1%)
IFN-β1a 22 µg SC	10 (11,1%)
IFN-β1a 44 µg SC	9 (10%)
Acetato de glatiramero 20 mg SC	18 (20%)

IFN: Interferón; IM: intramuscular; SC: subcutáneo, IV: intravenoso

Tabla 2. Frecuencias y motivos de cambios en el tratamiento inmunomodulador

Tratamiento	Sin cambios N (%)	Respuesta subóptima N (%)	Intolerancia N (%)	Problemas técnicos N (%)
IFN-β1a 30 μg IM	31 (91,2%)	2 (5,9%)	1 (2,9%)	0
IFN-β1b 0,25 mg SC	12 (63,2%)	2 (10,5%)	4 (21%)	1 (5,3%)
IFN-β1a 22 μg SC	9 (90%)	1 (10%)	0	0
IFN-β1a 44 μg SC	8 (88,9%)	1 (11,1%)	0	0
Acetato de glatirámero 20 mg SC	12 (66,7%)	6 (33,3%)	0	0
Total	72 (80%)	12 (13,3%)	5 (5,6%)	1 (1,1%)

FN: Interferón; IM: intramuscular; SC: subcutáneo, IV: intravenoso

relativas) o cuantitativa (medidas de tendencia central y de dispersión). La elección de las medidas de tendencia central y dispersión se realizó tras comprobar la adecuación de las variables a una distribución gaussiana mediante una prueba de Shapiro-Wilks. En las variables cuantitativas con una distribución gaussiana se describió mediante la media y desviación estándar; las variables no gaussianas con la mediana e intervalo intercuartílico.

El análisis inferencial se realizó con pruebas de contraste de Ji cuadrado (indicadores cualitativos) y con test no paramétricos para datos apareados (test de Willcoxon).

Se utilizó como nivel de significación una $p < 0,05$ (riesgo alfa del 5%) acompañando a las medidas de estimación de su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC95%). Los cálculos se realizarán mediante el programa PASW 18.0 (SPSS Inc).

RESULTADOS

Se incluyeron 68 pacientes con una media de edad de 40,5 \pm 8,8 años. 49 (72,1%) eran mujeres y 19 (27,9%) hombres.

De entre ellos, 66 pacientes (97,1%) estaban diagnosticados de una EMRR y 2 (2,9%) de una EMSP.

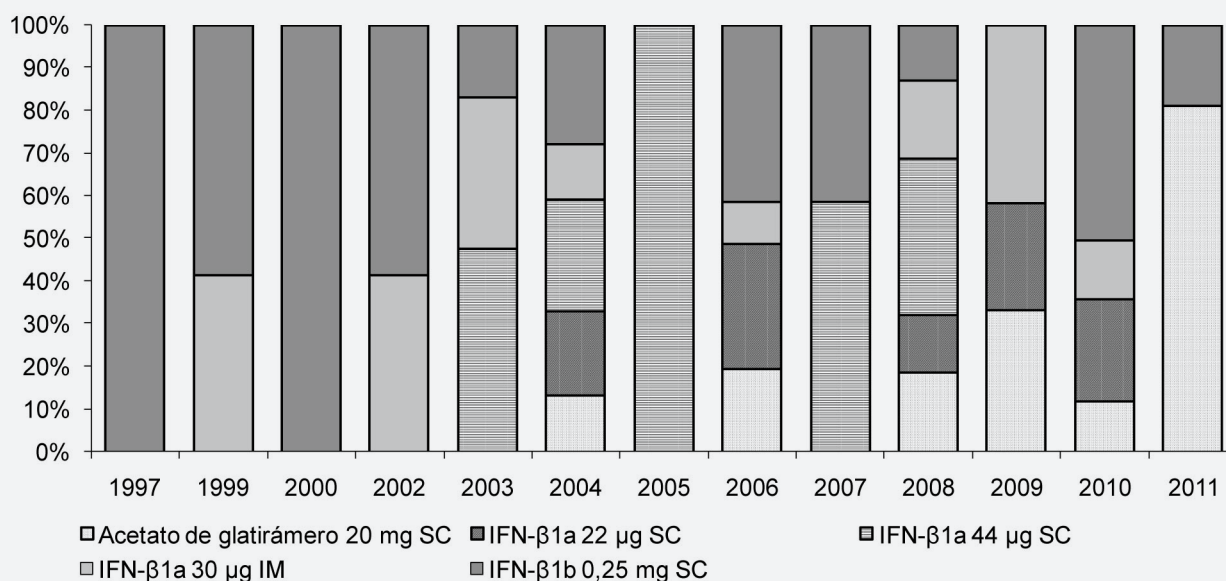
En todos los pacientes se pudo medir la adherencia media acumulada (Figura 1). La diferencia entre la adherencia previa y durante el periodo de estudio no fue significativa: % Adherencia previa (máx. 100%) - % Adherencia durante el periodo de estudio (máx. 100%) = -1,12 (IC 95% = -3,39 -1,14; $p = 0,326$)

En total, los 68 pacientes recibieron 90 tratamientos inmunomoduladores, siendo el más frecuente el IFN-β (80% de las terapias) como se puede observar en la Tabla 1.

El tipo de tratamiento inmunomodulador de inicio cambió considerablemente a lo largo de los años, con un predominio del IFN-β1b 0,25 mg SC en las fases iniciales. De manera paulatina se fueron incorporando el resto de fármacos (Figura 2).

De los 90 tratamientos inmunomoduladores que recibieron los pacientes, una quinta parte de los mismos sufrieron cambios por diferentes motivos (Tabla 2), sobre todo el IFN-β1b 0,25 mg SC. El motivo más frecuente de cambio

Figura 2. Distribución anual de los tratamientos inmunomoduladores de inicio.



FN: Interferón; IM: intramuscular; SC: subcutáneo, IV: intravenoso

fue la presencia de una respuesta subóptima.

En la fecha de cierre del seguimiento (31 de junio de 2011) la duración mediana de los tratamientos fue de 39,5 meses, con un rango de 6,5 a 172 meses.

DISCUSIÓN:

La adherencia media acumulada en nuestros pacientes, según el registro de dispensaciones, fue del 98,4% durante el periodo de estudio, algo mayor que la registraron previamente (97,3%), aunque las diferencias no fueron significativas. Aún así el impacto del programa de AF parece ser positivo. Este dato es superior a otro estudio prospectivo publicado de 18 meses de duración en el cual se utilizó la misma metodología y donde se observó una adherencia media acumulada global del 61,5%¹². Sin embargo, en otro estudio retrospectivo donde también se evaluó la adherencia a través del registro de dispensaciones se observó una adherencia media del 94,3% para el IFN- β 1b⁷, lo que se aproxima más a nuestros resultados.

Hay también publicados estudios donde se definió la falta de adherencia como la pérdida de una inyección o el cambio de dosis en las últimas 4 semanas previas a la cumplimentación de un cuestionario anual para la evaluación de la adherencia, en ellos observaron adherencias a los tratamientos inmunomoduladores con IFN- β y acetato de glatirámico de entre el 75%⁹ y el 82,4%¹³. En otros trabajos, donde se determinó la adherencia a partir las discontinuaciones del tratamiento inmunomodulador, se observaron adherencias de entre el 74% y el 84%¹⁴⁻¹⁶.

Aunque actualmente no está determinado el nivel mínimo de adherencia deseada⁷, se ha demostrado que los mayores beneficios a largo plazo solo se consiguen a través de un tratamiento continuo y sostenido⁸.

El tratamiento más recibido por los pacientes hasta el 1 de junio de 2011 fue el IFN- β (80 % de las terapias). Esto puede justificarse debido a que es el primer tratamiento inmunomodulador que surgió¹⁷ y a que si un tratamiento instaurado permite controlar la enfermedad no hay evidencias que avalen una mayor eficacia del acetato de glatirámico frente a los IFN- β ^{18, 19}. Concretamente el IFN- β 1a 30 μ g IM con un 37,8% de los tratamientos es el mayoritario entre los IFN- β además es el que ha sufrido menos cambios de tratamiento.

A su vez el tratamiento inicial mayoritario fue el IFN- β 1b 0,25 mg SC, que puede explicarse en parte debido a que fue el ser el primer medicamento aprobado por la FDA¹⁷ en 1993. El IFN- β 1a 30 μ g IM y el acetato de glatirámico se aprobaron en 1996 seguidos por el IFN- β 1a 22/ 44 μ g

SC en 2002 a raíz de un estudio randomizado comparativo con el IFN- β 1a 30 μ g IM²⁰.

En consonancia con la evidencia publicada, entre nuestros pacientes la respuesta subóptima fue el principal motivo de cambio de tratamiento inmunomodulador. Esta descrita una frecuencia de hasta un 30% de fallo terapéutico o respuesta subóptima a los tratamientos de primera línea durante los primeros tres años del comienzo del tratamiento inmunomodulador²¹. Aunque el acetato de glatirámico haya presentado una mayor tasa de cambios por el motivo de una respuesta subóptima, en un principio no puede atribuirse una posible menor efectividad del fármaco. Hay publicados diversos estudios comparativos con acetato de glatirámico: IFN- β 1b vs. acetato de glatirámico^{22, 23}, IFN- β 1a vs. acetato de glatirámico²⁴. Ninguno de ellos ha mostrado diferencias significativas respecto a la eficacia.

Los anticuerpos neutralizantes pueden limitar también la eficacia del IFN- β ^{25, 26}. Todos los IFN- β son capaces de estimular la producción de anticuerpos neutralizantes, lo cual reduce su biodisponibilidad²⁷.

Otro motivo de cambio descrito es la presencia de intolerancia. Está demostrado que el cambio motivado por la intolerancia derivada de la vía de administración está justificado en el caso de cambio de un tipo de IFN- β por otro²⁸. El cambio de IFN- β por acetato de glatirámico por motivos de intolerancia está menos claro, hay estudios que no han mostrado diferencias significativas en la tolerabilidad entre IFN- β 1a y acetato de glatirámico²⁴, pero hay otros que si justifican el cambio de IFN- β por acetato de glatirámico en caso de intolerancia^{29, 30}.

Los efectos adversos responsables del cambio o discontinuación del tratamiento más comunes son el síndrome pseudogripal, las reacciones en el lugar de inyección y las alteraciones a nivel hepático³¹⁻³³.

Respecto a la duración de los tratamientos, en un estudio observacional prospectivo no controlado de 1504 pacientes con EMRR sobre 1103 pacientes que fueron tratados con varios IFN- β y con una media de seguimiento de 5,7 años³⁴ se observó que el tratamiento con IFN- β previene la progresión a largo plazo de la discapacidad. A su vez en una revisión³⁵ de los datos de diferentes ensayos de extensión abiertos con acetato de glatirámico, que continuaron durante 6-10 años después de la aleatorización inicial, se observó también una disminución en la tasa de recidivas. En concordancia con nuestros resultados, en donde la mediana de duración de los tratamientos fue de 39,5 meses hasta un máximo de 172 meses, la evidencia disponible justifica un tratamiento continuo durante largos periodos de tiempo.

Como limitaciones del estudio podríamos destacar la posibilidad de que exista una baja potencia estadística debido al pequeño tamaño muestral, que podría mejorarse aumentando el número de pacientes. Puede ser que la adherencia obtenida durante la fase prospectiva del estudio estuviese sobreestimada debido a que hubo pocas dispensaciones al ser estas bimensuales, esta limitación podría reducirse aumentando el número de dispensaciones en dicho periodo.

CONCLUSIONES

La adherencia acumulada a los fármacos inmunomoduladores fue siempre muy elevada (>95%) y superior durante la fase prospectiva, como consecuencia de la implantación el programa de AF, sin embargo no se observaron diferencias significativas entre las adherencias previas y posteriores a la implantación del programa de AF.

Se observó un predominio de las terapias con INF probablemente debido a su fecha de introducción, al ser el primer fármaco inmunomodulador disponible.

En algunos pacientes tratados con INF se produjo un cambio de tratamiento como consecuencia de la intolerancia al mismo. Pero el principal motivo de cambio de tratamiento inmunomodulador fue la presencia de una respuesta subóptima.

Debido a su efectividad a largo plazo, los tratamientos inmunomoduladores se han mantenido durante largos periodos de tiempo (de entre 6,5 a 172 meses).

BIBLIOGRAFÍA

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-1517.
2. Otero S, Batlle J, Bonaventura I, et al. Situación epidemiológica actual de la esclerosis múltiple: pertinencia y puesta en marcha de un registro poblacional de nuevos casos en Cataluña. *Rev Neurol*. 2010;50(10):623-633.
3. Olascoaga J. Calidad de vida y esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2010;51(5):279-288.
4. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994;36 Suppl 1:6-11.
5. de Sá J. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Portugal y España. *Rev Neurol*. 2010;51(7):387-392.
6. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr., et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002;58(2):169-178.

7. Fernández O, Agüera J, Izquierdo G, Milla'n-Pascual J, Ramió i Torrentà L, Oliva P. Adherence to Interferon b-1b Treatment in Patients with Multiple Sclerosis in Spain. *PLoS One* [edición electrónica]. 2012 [citado 28 julio 2013];7(5). Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0035600>
8. Singer B, Lucas S, Kresa-Reahl K, Ross A, Blake P. Optimizing Adherence to Multiple Sclerosis Therapies. *Int J MS Care*. 2008;10:113-126.
9. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, 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.
10. Daugherty KK, Butler JS, Mattingly M, Ryan M. Factors leading patients to discontinue multiple sclerosis therapies. *J Am Pharm Assoc*. 2005;45(3):371-375.
11. Sabater Hernández D, Silvia Castro MM, Faus Dáder MJ. Método Dader. Guía de seguimiento farmacoterapéutico. 3ª ed. Granada: Universidad de Granada; 2007. 128 p.
12. Santolaya Perrín R, Fernández-Pacheco García Valdecasas M, Arteche Eguizabal L, et al. Adherencia subóptima al tratamiento en la esclerosis múltiple. *Farm Hosp*. 2012;36(3):124-129.
13. Arroyo E, Grau C, Ramo C, Parra J, Sanchez-Solino O. Estudio global de adherencia a los tratamientos inmunomoduladores en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante: resultados a 2 años. *Neurología*. 2010;25(7):435-442.
14. Wong J, Gomes T, Mamdani M, Manno M, O'Connor PW. Adherence to multiple sclerosis disease-modifying therapies in Ontario is low. *Can J Neurol Sci*. 2011;38(3):429-433.
15. 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):663-674.
16. Lafata JE, Cerghet M, Dobie E, et al. Measuring adherence and persistence to disease-modifying agents among patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Am Pharm Assoc*. 2008;48(6):752-757.
17. Arnason BG. Interferon beta in multiple sclerosis. *Neurology*. 1993;43(4):641-643.
18. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):903-914.
19. Galetta SL, Markowitz C, Lee AG. Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2002;162(19):2161-2169.
20. Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment

- regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology*. 2002;59(10):1496-1506.
21. Fraile A, Tellez N, Neri MJ, Munoz MF, Fernandez-Herranz R. Cambio de tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple y sus consecuencias en la práctica clínica. *Rev Neurol*. 2012;54(7):415-419.
 22. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*. 2009;72(23):1976-1983.
 23. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2009;8(10):889-897.
 24. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the Rebif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):903-914.
 25. Goodin DS, Frohman EM, Hurwitz B, et al. Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact: an evidence report: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2007;68(13):977-984.
 26. Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, et al. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study. *Neurology*. 2005;65(1):40-47.
 27. Bertolotto A, Gilli F, Sala A, et al. Persistent neutralizing antibodies abolish the interferon beta bioavailability in MS patients. *Neurology*. 2003;60(4):634-639.
 28. Garcia MA, Fernandez O, Montalban X, de AC, Arbizu T. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple: escalado terapéutico. *Neurologia*. 2010;25(6):378-390.
 29. Caon C, Din M, Ching W, Tselis A, Lisak R, Khan O. Clinical course after change of immunomodulating therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2006;13(5):471-474.
 30. Gajofatto A, Bacchetti P, Grimes B, High A, Waubant E. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15(1):50-58.
 31. O'Rourke KE, Hutchinson M. Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns. *Mult Scler*. 2005;11(1):46-50.
 32. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2008;59(3):131-135.
 33. Rio J, Porcel J, Tellez N, et al. Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(3):306-309.
 34. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007;61(4):300-306.
 35. Brochet B. Long-term effects of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2008;164(11):917-926.