



Original

Tratamientos modificadores de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple en España



Alejandro Santiago Pérez^{a,*}, Santos Esteban Casado^a, Miriam Álvarez Payero^b, Ángel Escolano Escolano Pueyo^c, Ángel Guillermo Arévalo Bernabé^d, Núria Padullés Zamora^e, Pilar Díaz Ruiz^f y Ana María López González^g

^a Servicio de Farmacia, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital Alvaro Cunqueiro (EOXI Vigo), Vigo, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

^d Servicio de Farmacia, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^e Servicio de Farmacia, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, España

^f Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Nuestra Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^g Servicio de Farmacia, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de diciembre de 2022

Aceptado el 25 de marzo de 2023

On-line el 2 May 2023

Palabras clave:

Esclerosis múltiple

España

Multimorbilidad

Polifarmacia

Interacciones medicamentosas

R E S U M E N

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante crónica del sistema nervioso central y discapacitante a largo plazo. Existen diferentes tratamientos modificadores de la enfermedad. Estos pacientes, a pesar de ser generalmente jóvenes, tienen una elevada comorbilidad y riesgo de polimedicación por su compleja sintomatología y discapacidad.

Objetivo principal: determinar el tipo de tratamiento modificador de la enfermedad en los pacientes atendidos en servicios de farmacia de hospitales españoles.

Objetivos secundarios: Conocer los tratamientos concomitantes, determinar la prevalencia de la polifarmacia, identificar la prevalencia de interacciones y analizar la complejidad farmacoterapéutica.

Método: estudio observacional, transversal y multicéntrico. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple y tratamiento modificador de la enfermedad activo a los que se atendió en las consultas de pacientes externos o en los hospitales de día durante la segunda semana de febrero 2021. Se recogieron: el tratamiento modificador, las comorbilidades y los tratamientos concomitantes para determinar el patrón de multimorbilidad, polifarmacia, complejidad farmacoterapéutica (*Medication Regimen Complexity Index*) e interacciones medicamentosas.

Resultados: se incluyeron 1.407 pacientes de 57 centros de 15 Comunidades Autónomas. La forma de presentación de la enfermedad más frecuente fue la forma remitente recurrente (89,3%). El tratamiento modificador de la enfermedad más prescrito fue dimetilfumarato (19,1%), seguido de teriflunomida (14,0%). De los tratamientos modificadores parenterales, los 2 más prescritos fueron el acetato de glatiramer y el natalizumab con un 11,1 y 10,8% respectivamente. El 24,7% de los pacientes tenían una comorbilidad y el 39,8% al menos 2 comorbilidades. El 13,3% pertenecía al menos a uno de los patrones definidos de multimorbilidad y el 16,5% pertenecían a 2 o más patrones. Los tratamientos concomitantes prescritos fueron los psicofármacos (35,5%), los antiepilépticos (13,9%) y los antihipertensivos y fármacos para enfermedades cardiovasculares (12,4%). La presencia de la polifarmacia fue del 32,7% y de la polifarmacia extrema el 8,1%. La prevalencia de interacciones fue del 14,8%. La mediana de complejidad farmacoterapéutica fue de 8,0 (IQR: 3,3 – 15,0).

Conclusiones: se ha descrito el tratamiento modificador de la enfermedad de los pacientes con esclerosis múltiple atendidos en los servicios de farmacia españoles y se ha caracterizado los tratamientos concomitantes, la prevalencia de polifarmacia, las interacciones, y su complejidad farmacoterapéutica.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: asantiagop@salud.madrid.org (A. S. Pérez).

Disease-modifying treatments for patients with multiple sclerosis in Spain

A B S T R A C T

Keywords:
Multiple Sclerosis
Spain
Multimorbidity
Polypharmacy
Drug interactions

Multiple sclerosis is a chronic demyelinating disease of the central nervous system and long-term disabling. Different disease-modifying treatments are available. These patients, despite being generally young, have high comorbidity and risk of polypharmacy due to their complex symptomatology and disability.

Objective primary: To determine the type of disease-modifying treatment in patients seen in Spanish hospital pharmacy departments.

Secondary objectives: To determine concomitant treatments, determine the prevalence of polypharmacy, identify the prevalence of interactions and analyse pharmacotherapeutic complexity.

Method: Observational, cross-sectional, multicentre study. All patients with a diagnosis of multiple sclerosis and active disease-modifying treatment who were seen in outpatient clinics or day hospitals during the second week of February 2021 were included. Modifying treatment, comorbidities and concomitant treatments were collected to determine multimorbidity pattern, polypharmacy, pharmacotherapeutic complexity (Medication Regimen Complexity Index) and drug-drug interactions.

Results: 1,407 patients from 57 centres in 15 autonomous communities were included. The most frequent form of disease presentation was the relapsing remitting form (89.3%). The most prescribed disease-modifying treatment was dimethyl fumarate (19.1%), followed by teriflunomide (14.0%). Of the parenteral disease-modifying treatments, the two most prescribed were glatiramer acetate and natalizumab with 11.1% and 10.8%. 24.7% of the patients had one comorbidity and 39.8% had at least 2 comorbidities. 13.3% belonged to at least one of the defined patterns of multimorbidity and 16.5% belonged to 2 or more patterns. The concomitant treatments prescribed were psychotropic drugs (35.5%); antiepileptic drugs (13.9%) and antihypertensive drugs and drugs for cardiovascular pathologies (12.4%). The presence of polypharmacy was 32.7% and extreme polypharmacy 8.1%. The prevalence of interactions was 14.8%. Median pharmacotherapeutic complexity was 8.0 (IQR: 3.3 – 15.0).

Conclusions: We have described the disease-modifying treatment of patients with multiple sclerosis seen in Spanish pharmacy services and characterised concomitant treatments, the prevalence of polypharmacy, interactions, and their complexity.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante crónica del sistema nervioso central de origen autoinmune-inflamatorio, con degeneración neuroaxonal y discapacitante a largo plazo que cursa habitualmente con brotes y periodos de remisión¹.

En España se estima que hay 55.000 pacientes diagnosticados, una incidencia anual de 4,2 casos/100.000 habitantes especialmente entre 20 y 49 años y una prevalencia con 120 casos/100.000 habitantes² presentando a su vez variabilidad entre regiones³.

Existen 4 presentaciones clínicas o patrones de EM⁴: remitente-recurrente (EMRR), progresiva recurrente (EMPR) y 2 formas progresivas: secundaria progresiva (EMSP) y primaria progresiva (EMPP). La mayoría de los pacientes (85%) inician con una forma remitente-recurrente², y generalmente, el curso natural de la enfermedad establece alrededor de 10–15 años en la fase de EMRR hasta pasar a una fase EMSP.

El objetivo del tratamiento consiste en reducir la tasa de los brotes, la carga lesional acumulada y enlentecer la progresión de la discapacidad. Durante la realización del presente estudio, en España, se disponían de 13 tratamientos modificadores del curso de la enfermedad (DMT por sus siglas en inglés): inmunomoduladores e inmunosupresores. Tradicionalmente se han clasificado los DMT en primera línea y segunda línea con base en su perfil de eficacia y seguridad. Entre los tratamientos de primera línea para las formas recidivantes se encuentran (interferones beta 1a IM y 1b SC, interferón beta 1a pegilado SC e IM, acetato de glatiramer SC, teriflunomida oral, dimetilfumarato oral). En segunda línea se encuentran los denominados inmunosupresores (fingolimod oral, cladribina oral, natalizumab IV, ocrelizumab IV y alemtuzumab IV). La mayoría de ellos tienen indicación en la EMRR. Ocrelizumab además puede utilizarse en la EMPP activa. También se dispone de siponimod vía oral de uso exclusivo en la EMSP.

Existen guías de práctica clínica^{5,6} y consensos de expertos^{7,8} sobre el abordaje terapéutico, aunque la elección del tratamiento trata de

personalizarse en función del estado clínico del paciente, la gravedad, el perfil de eventos adversos, el deseo gestacional, la conveniencia y el coste. En España todos los DMT están financiados por el Sistema Nacional de Salud, sin embargo, la descentralización de la sanidad genera diferencias en las políticas sanitarias entre las Comunidades Autónomas (incluso entre hospitales), y cierta variabilidad en los precios de un mismo fármaco, pudiendo llegar a influir en la elección entre las distintas alternativas terapéuticas de primera y segunda línea, y por tanto en el patrón de prescripción de los fármacos. En nuestro país tampoco existe un registro nacional de pacientes de EM lo que dificulta conocer de forma sencilla el tipo de DMT de los pacientes tratados y cómo va evolucionando ese patrón con el tiempo.

Aunque el avance en las terapias modificadoras del curso de la enfermedad en los últimos años aumenta las opciones de tratamiento, y ha logrado retrasar la discapacidad severa, la EM continúa siendo la segunda causa de discapacidad en adultos jóvenes de 30–40 años, tras los traumatismos craneo-encefálicos, coincidiendo con la etapa más productiva de la vida⁹. A medida que avanza la enfermedad se unen una serie de síntomas que agravan la situación, añadiendo morbilidad incluso desde edades tempranas, siendo los más frecuentes las alteraciones sensoriales, las parestias, la espasticidad, la fatiga, el dolor, las alteraciones emocionales y las alteraciones de la coordinación.

Por otro lado, al igual que la población en general, con la edad se suman otras enfermedades crónicas lo que a su vez también contribuye al aumento de la morbilidad. Ciertas comorbilidades (entendida comorbilidad como cualquier enfermedad adicional que coexiste en un individuo con una enfermedad de base y que no es una complicación obvia de la enfermedad) son más prevalentes en las personas con EM como es el caso de la depresión (23,7%), la ansiedad (21,9%), las enfermedades cardiovasculares como hipertensión (18,6%), hipercolesterolemia (10,9%) o la enfermedad pulmonar crónica (10,9%)^{10,11}. También hay una mayor incidencia de trastornos autoinmunes como diabetes, alteraciones de la tiroides y enfermedad inflamatoria intestinal^{11,12}, así como mayor riesgo de

eventos trombóticos cuyo riesgo aumenta hasta 3 veces en el caso de pacientes con formas primarias progresivas¹³.

La presencia de comorbilidades en la EM tiene implicaciones a nivel de retrasos en el diagnóstico de la enfermedad, aumenta el riesgo de polifarmacia, impacto directo en la progresión de la discapacidad¹⁰ y empeoramiento de la calidad de vida pudiendo incluso condicionar la elección del DMT.

La polifarmacia, definida como el uso de más de 5 medicamentos diarios¹⁴, es un aspecto que afecta fundamentalmente a las personas mayores y con enfermedades crónicas¹⁵, aunque distintos estudios^{15,12} muestran que los pacientes con EM a pesar de ser generalmente jóvenes, tienen un alto riesgo de polimedicación debido a su compleja sintomatología y aumenta con la discapacidad¹⁶.

Aspectos anteriormente mencionados como la edad, las comorbilidades y especialmente la polimedicación aumentan el riesgo de cascadas terapéuticas, eventos adversos e interacciones, pudiendo repercutir negativamente en la adherencia de los tratamientos y generar un aumento de las hospitalizaciones¹⁰.

En España, no hay estudios recientes que muestren el patrón actual de prescripción de los DMT ni el índice de complejidad farmacoterapéutica en la EM. Por otro lado, a pesar de que se han realizado estudios sobre polifarmacia, interacciones y adherencia en la EM, hasta la fecha no existen estudios multicéntricos representativos.

El objetivo principal de este estudio es determinar el tipo de DMT en los pacientes atendidos tanto en las consultas externas de farmacia como en hospital de día de hospitales españoles. Como objetivos secundarios se establecieron: conocer los tratamientos concomitantes a los DMT, determinar la prevalencia de la polifarmacia, identificar la prevalencia de interacciones y analizar la complejidad farmacoterapéutica de estos pacientes.

Métodos

Este trabajo forma parte del proyecto EM-POINT. Es un estudio observacional, transversal y multicéntrico. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de EM y DMT activo a los que se dispensó el tratamiento en las consultas de pacientes externos del servicio de farmacia o fue administrado en los hospitales de día de los centros participantes en el estudio. El periodo de estudio fue la segunda semana de febrero del 2021, según el corte trasversal prefijado. Se excluyeron los pacientes incluidos en ensayos clínicos.

Se recogieron las siguientes variables: demográficas (edad, sexo), variables clínicas (Expanded Disability Status Scale [EDSS]), forma de presentación de la enfermedad (EMRR, EMPP, EMSP, EMPP) y las comorbilidades con mayor prevalencia asociada a la enfermedad. Los patrones de multimorbilidad se clasificaron en¹⁷: mecánico-obesotiroideo, cardiometabólico, depresivo, patrón psicogeriatrico y psiquiátrico-abuso de sustancias.

Además, se recogieron las variables farmacoterapéuticas: DMT, tratamientos concomitantes prescritos para los síndromes más habituales asociados a EM (depresión, fatiga, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, hipotiroidismo, incontinencia urinaria, espasticidad, trastornos de la marcha y epilepsia). Presencia de polifarmacia y polifarmacia extrema, definidas como la prescripción de 5 o más fármacos y 10 o más fármacos respectivamente¹⁴. Se analizaron los patrones de polifarmacia a los que pertenecían los pacientes: depresión-ansiedad, cardiovascular y enfermedad pulmonar obstructiva crónica¹⁷.

Se calculó la complejidad farmacoterapéutica a través del *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI)¹⁸ contabilizando la complejidad total de la medicación y desde un punto de vista cuantitativo y cualitativo, a través de los distintos subapartados que lo componen. Se comprobó la existencia de interacciones categorizadas como tipo X (evitar combinación) y tipo D (considerar modificación del tratamiento) entre el DMT y el tratamiento concomitante, de acuerdo con la base de datos Lexicompce:sup]® Drug Interactions.

El tamaño muestral se calculó con base en la incidencia de EM en España y su población total, estimando que el 50% de los pacientes presentasen polifarmacia, una precisión del 5% y un intervalo de confianza del 95%, siendo necesarios incluir en el estudio 381 pacientes de todo el territorio nacional para obtener un corte transversal significativo.

Análisis estadístico

El tratamiento de los datos se realizó mediante el análisis de casos completos, sin sujetar a los datos perdidos a ningún tipo de imputación. Las variables cuantitativas se describen mediante la media y la desviación estándar (DE) para las variables que siguen una distribución normal y como mediana y rango intercuartílico (IQR) para aquellas que no siguen una distribución normal.

Las variables cualitativas se describen mediante frecuencia y porcentajes.

El análisis estadístico se ha realizado usando el programa informático R Studio v. 1.1.456.

Resultados

Se incluyeron 1.407 pacientes (68,0% mujeres) de los 57 centros participantes; siendo representadas 15 Comunidades Autónomas. La mediana de edad fue de 45,6 años (IQR: 38,2–53,2).

La forma de presentación de la enfermedad más frecuente fue la forma EMRR (89,3%); mientras que el 7,2% presentaban la forma EMSP.

Las Comunidades Autónomas con mayor representatividad fueron: Cataluña con 421 pacientes, seguida de la Comunidad de Madrid y Galicia con 341 y 124 pacientes, respectivamente. En la [tabla 1](#) se recoge la representatividad de cada comunidad autónoma según la forma clínica de presentación de la enfermedad.

El DMT más prescrito fue dimetilfumarato (19,1%), seguido de teriflunomida (14,0%). De los DMT parenterales, los 2 más prescritos fueron el acetato de glatiramer y el natalizumab con un 11,1% y 10,8% respectivamente ([tabla 2](#)).

Entre las comunidades más representadas, cabe señalar que mientras que en Cataluña y la Comunidad de Madrid los DMT más frecuentemente prescritos fueron la suma de las diferentes presentaciones comercializadas de interferones y acetato de glatiramer (38,5 y 39,6% respectivamente), en Galicia fueron los DMT orales de primera línea (dimetilfumarato y teriflunomida) con un 35,2% frente al 33,6% de la suma de interferones y acetato de glatiramer.

La mediana del número de comorbilidades por paciente fue de 1 (IQR: 0-2); siendo la distribución por frecuencias: 35,5% de los pacientes no tenía ninguna comorbilidad, el 24,7% tenía una comorbilidad y el 39,8% al menos 2 comorbilidades. En cuanto a los patrones de multimorbilidad el 21,5% de los pacientes pertenecía al patrón mecánico-obesotiroideo; el 11,9% al patrón cardiometabólico; el 8,8% al patrón depresivo y el 8,7 y 7,2% al patrón psicogeriatrico y psiquiátrico-abuso de sustancias respectivamente. Además, el 70,2% de la población no pertenecía a ninguno de los patrones de multimorbilidad; el 13,3% pertenecía al menos a uno de los patrones definidos y el 16,5% pertenecía a 2 o más patrones de multimorbilidad.

La mediana en la puntuación EDSS en estos pacientes fue de 2,0 (IQR 1,0–3,5). Las características sociodemográficas y clínicas de la población a estudio se resumen en la [tabla 3](#).

Los tratamientos concomitantes prescritos para los síndromes más habituales asociados a la EM fueron los psicofármacos (35,5%), los antiepilépticos (13,9%) y los antihipertensivos y fármacos para enfermedades cardiovasculares (12,4%). Por otro lado, de los tratamientos más frecuentes asociados a los patrones de polifarmacia, caben destacar la frecuencia de antidepresivos (25,3%), fármacos contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico (22,5%) y otros analgésicos

Tabla 1
Distribución de la forma clínica de presentación de la enfermedad por Comunidades Autónomas

Comunidad Autónoma	Forma clínica de presentación, n (%)				TOTAL
	Remitente recurrente	Primaria progresiva	Secundaria progresiva	Recidivante progresiva	
Cataluña	366 (26,20)	9 (0,64)	34 (2,43)	12 (0,86)	421 (30,14)
Comunidad de Madrid	317 (22,69)	4 (0,29)	19 (1,36)	1 (0,07)	341 (24,41)
Galicia	111 (7,95)	4 (0,29)	9 (0,64)	0 (0,00)	124 (8,88)
País Vasco	88 (6,30)	0 (0,00)	4 (0,29)	1 (0,07)	93 (6,66)
Aragón	76 (5,44)	4 (0,29)	10 (0,72)	0 (0,00)	90 (6,44)
Andalucía	76 (5,44)	2 (0,14)	1 (0,07)	0 (0,00)	79 (5,65)
Castilla y León	70 (5,01)	0 (0,00)	9 (0,64)	0 (0,00)	79 (5,65)
Islas Canarias	41 (2,93)	2 (0,14)	2 (0,14)	0 (0,00)	45 (3,22)
Cantabria	26 (1,86)	2 (0,14)	2 (0,14)	0 (0,00)	30 (2,15)
La Rioja	21 (1,50)	5 (0,36)	1 (0,07)	0 (0,00)	27 (1,93)
Comunidad Valenciana	18 (1,29)	2 (0,14)	4 (0,29)	0 (0,00)	24 (1,72)
Extremadura	15 (1,07)	0 (0,00)	3 (0,21)	0 (0,00)	18 (1,29)
Región de Murcia	11 (0,79)	0 (0,00)	1 (0,07)	0 (0,00)	12 (0,86)
Islas Baleares	9 (0,64)	1 (0,07)	0 (0,00)	0 (0,00)	10 (0,72)
Castilla-La Mancha	2 (0,14)	1 (0,07)	1 (0,07)	0 (0,00)	4 (0,29)
Total	1.247 (89,26)	36 (2,58)	100 (7,16)	14 (1,00)	1.397 (100,00)

Tabla 2
Tratamientos modificadores de la enfermedad, tratamientos prescritos para los síndromes más habituales asociados a la enfermedad y tratamientos concomitantes más frecuentes asociados a los patrones de polifarmacia

Variable	n = 1.407
Tratamientos modificadores	n (%)
Dimetilfumarato	269 (19,1)
Teriflunomida	197 (14,0)
Acetato de glatiramer	156 (11,1)
Natalizumab	152 (10,8)
Fingolimod	149 (10,6)
Interferon beta-1a sc	138 (9,8)
Interferon beta-1b sc	85 (6,0)
Interferon beta-1a IM	77 (5,5)
Ocrelizumab	66 (4,7)
Otros	50 (3,6)
Interferon beta-1a pegilado	49 (3,5)
Cladribina	18 (1,3)
Alemtuzumab	1 (0,1)
Tratamientos prescritos para los síndromes más habituales asociados a la EM	n (%)
Psicofármacos	499 (35,5)
Antiepilépticos	195 (13,9)
Antihipertensivos/fármacos para el sistema cardiovascular	174 (12,4)
Medicamentos para la incontinencia urinaria	163 (11,6)
Medicamentos para la espasticidad	161 (11,4)
Hipolipidemiantes	151 (10,7)
Medicamentos para las alteraciones de la marcha	116 (8,2)
Medicamentos para el hipotiroidismo	95 (6,8)
Antidiabéticos	49 (3,5)
Tratamientos más frecuentes asociados a los patrones de polifarmacia	n (%)
<i>Grupo</i> <i>Grupo farmacológico</i>	
ATC	
N06A	Antidepresivos 356 (25,3)
A02B	Fármacos contra la úlcera péptica y reflujo gastroesofágico 316 (22,5)
N02B	Otros analgésicos y antipiréticos 285 (20,3)
N05B	Ansiolíticos 285 (20,3)
M01A	Antiinflamatorios no esteroideos 249 (17,7)
N03A	Antiepilépticos 206 (14,6)
G04B	Otros urológicos incluyendo antiespasmódicos 123 (8,7)
C10A	Antidislipidémicos 118 (8,4)
C09A	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 92 (6,5)
R06A	Antihistamínicos sistémicos 90 (6,4)
N02A	Opiáceos 67 (4,7)
B03B	Vitamina B12 y ácido fólico 65 (4,6)
A012A	Calcio 64 (4,6)
B03A	Fármacos con hierro 57 (4,1)
N05A	Antipsicóticos 52 (3,7)
R03A	Beta-adrenérgicos inhalados 51 (3,6)

ATC: Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química; EM: Esclerosis múltiple.

y antipiréticos (no incluye a los AINE) y ansiolíticos, con el 20,3% cada uno.

Se clasificó a los pacientes según su patrón de polifarmacia, siendo clasificados en el patrón depresivo-ansioso el 24,9%, el 10,1% en el patrón respiratorio crónico y el 4,3% en el cardiovascular. El 39,4% de los pacientes no se clasificó en ninguno de los patrones de polifarmacia.

La mediana del número de fármacos concomitantes fue de 3,0 fármacos (IQR: 1,0 – 6,0); siendo la presencia de polifarmacia en nuestra población del 32,7% y de polifarmacia extrema del 8,1%.

En cuanto a la presencia de interacciones, la prevalencia fue del 14,8%.

La mediana del MRCI fue de 8,0 (IQR: 3,3–15,0); siendo la posología la que más peso tenía dentro de este índice. Según la presencia o no de polifarmacia el índice fue menor en aquellos pacientes sin presencia de polifarmacia: 5,0 (IQR: 2,0–8,0) y aumentó en aquellos pacientes con polifarmacia extrema: 30,5 (IQR: 24,0–37,5) (tabla 4).

Tabla 3
Características demográficas, comorbilidades, forma de presentación de la enfermedad y EDSS

Variable	N = 1407
Sexo (varón), n (%)	450 (32,0)
Edad (años): mediana (IQR)	45,6 (38; 3–53,2)
Comorbilidades: mediana (IQR)	n (%)
- Ninguna,	1 (0-2)
- Depresión y otros trastornos del SNC	497 (35,3)
- Fatiga	399 (28,4)
- Hipertensión arterial	315 (22,4)
- Dislipidemia	145 (10,3)
- Diabetes Mellitus	226 (16,1)
- Hipotiroidismo	52 (3,7)
- Incontinencia urinaria	105 (7,5)
- Espasticidad	289 (20,5)
- Trastornos de la marcha	204 (14,5)
- Epilepsia	328 (23,3)
Formas de presentación de la enfermedad	n (%)
- Remitente recurrente	42 (3,0)
- Secundaria progresiva	1247 (89,3)
- Primaria progresiva	100 (7,2)
- Recidivante progresiva	36 (2,6)
- Missing	14 (1,0)
EDSS, mediana (IQR)	10 (0,7)
	2,0 (1,0–3,5)

EDSS: Expanded Disability Status Scale; IQR: Rango Intercuartílico; SNC: Sistema Nervioso Central.

Tabla 4
Interacciones, polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica

Variable	n = 1.407
Presencia de interacciones, n (%)	207 (14,8)
Nº fármacos concomitantes: mediana (IQR)	3,0 (1,0 – 6,0)
Presencia de polifarmacia, n (%)	
- Polifarmacia (>5 fármacos)	459 (32,7)
- Polifarmacia extrema (>10 fármacos)	114 (8,1)
Complejidad farmacoterapéutica (MRCI): mediana (IQR)	8,0 (3,3 – 15,0)
- MRCI en ausencia de polifarmacia	5,0 (2,0 – 8,0)
- MRCI en presencia de polifarmacia	19,0 (14,0 – 26,0)
- MRCI en presencia de polifarmacia extrema	30,5 (24,0 – 37,5)

IQR: Rango Intercuartílico; MRCI: Medication Regimen Complexity Index.

Discusión

Se han recogido y analizado las características de los pacientes y sus tratamientos, tanto DMT como otros tratamientos farmacológicos, que son atendidos en los servicios de farmacia de los hospitales españoles. Se ha obtenido una muestra representativa de estos pacientes, tanto por las características como por la distribución de los mismos.

En nuestro estudio los fármacos más prescritos fueron dimetilfumarato y teriflunomida, 2 fármacos orales indicados en primera línea de tratamiento. En el estudio de Oreja et al.¹⁹, también realizado a nivel nacional, se encuesta a 462 pacientes con EM, aunque no se centró en describir el tratamiento activo, los fármacos más prescritos fueron fingolimod y natalizumab, ambos medicamentos para la segunda línea. Debemos destacar que su muestra no era representativa a nivel nacional, ya que una gran cantidad de pacientes procedía de un mismo centro de la comunidad de Madrid. Además, el EDSS encontrado fue menor, lo que indica que se trataba de pacientes con una enfermedad más avanzada y eso explicaría que los tratamientos fuesen de segunda línea.

En referencia al tratamiento concomitante a los DMT se recogieron de manera predefinida los implicados en comorbilidades habituales de la EM. Las más prevalentes son depresión, ansiedad, hipertensión, hipercolesterolemia y enfermedad pulmonar crónica¹¹, y estas están condicionadas por su prevalencia en el país de origen de los pacientes. No obstante, también figura entre las comorbilidades la diabetes y los desórdenes de la tiroides (no siempre asociados a efectos secundarios del DMT). Además, se escogieron síntomas de la EM que son susceptibles de tratamiento específico¹² como espasticidad o incontinencia urinaria.

En nuestro trabajo los medicamentos más habitualmente prescritos fueron, de forma global, los psicofármacos, seguidos de los antidepresivos y los medicamentos para la úlcera péptica y el reflujo, todos con frecuencias superiores al 20% de la población. Parece lógico que sean estos fármacos, ya que, la depresión y la ansiedad son las principales comorbilidades de los pacientes con EM. En contraste con otros estudios²⁰, donde los fármacos más prescritos fueron los analgésicos (27%), los anticonceptivos y la terapia hormonal (24,3%) y fármacos para la osteoporosis (18,3%). En otro trabajo²¹, los fármacos gastrointestinales supusieron más del 40%, seguidos de los antitrombóticos y los medicamentos para la osteoporosis, ambos por encima del 30% de uso en la población del estudio.

Respecto a la polifarmacia en los pacientes con EM se ha cuantificado por diversos autores entre un 33 y un 90%¹². No es baladí esta prevalencia, ya que la polifarmacia se ha asociado a mayor carga de la enfermedad y peor percepción sobre síntomas como la fatiga y la cognición²². Beiske et al. realizaron un estudio retrospectivo²³ en el que buscaron de manera selectiva la prescripción de antiepilépticos y antidepresivos en 342 pacientes. Ambos grupos aumentan la polifarmacia en los pacientes con EM y tienen potencial para incrementar las interacciones farmacodinámicas por actuar en el SNC. Encontraron que el 59% de los pacientes tenían 5 o más fármacos prescritos, y 10 o más el 7%, siendo estos porcentajes superiores a los encontradas en nuestro estudio, si bien en este la edad media fue de

53 años frente a 45 en nuestro estudio, y la EDSS de 4,8 frente a 2, y ambos factores están relacionados con la polifarmacia. En otro estudio¹⁶ la prevalencia de polifarmacia encontrada fue de 56,5%, en una población de similar edad (48,7 años) aunque con mayor discapacidad (EDSS media 3,5) y con gran cantidad de pacientes ingresados (52,3%), y ambos factores se asocian a un mayor número de medicamentos prescritos. En un estudio prospectivo, pero de un solo centro, publicado por el mismo grupo²⁰ la prevalencia de polifarmacia fue del 30,3% en 145 pacientes ambulatorios. No hemos encontrado en la literatura un estudio de las dimensiones del realizado, en cuanto a número de pacientes, lo que refuerza la consistencia de nuestro estudio. Otros trabajos descritos en la literatura se centran en la perspectiva de género²¹ o en el grupo de pacientes de reciente diagnóstico²⁴ por el impacto las interacciones con la DMT de nueva prescripción.

En cuanto a las interacciones farmacológicas, son muchos los autores que ponen de relevancia las potenciales interacciones que pueden suceder en los pacientes con EM y polifarmacia^{12,16}, no obstante, no son tantos los que estudian las interacciones clínicamente relevantes en los pacientes concretos. En un estudio de Frahm et al.¹⁵ se estudiaron las interacciones medicamentosas en el tratamiento farmacológico de las mujeres con EM en edad fértil, encontrando 7,9 interacciones potenciales por paciente, pero solo el 3% de las totales eran clínicamente relevantes. En nuestro estudio que no distingue género y edad, esta proporción aumenta a un 14,8%.

En relación a la polifarmacia es importante cuantificar la complejidad de la misma. No hemos encontrado en la bibliografía otros estudios que analicen dicha complejidad. Elegimos el MRCI por estar validado en nuestro entorno, si bien existe gran diferencia en complejidad en los resultados obtenidos al tratarse la nuestra de una población muy concreta²⁵.

La principal limitación de nuestro estudio es el propio diseño transversal durante un corto periodo de tiempo lo cual hace que no todos los fármacos puedan estar representados debido a sus pautas de administración afectando principalmente a los DTM de segunda línea. Esto sucede por ejemplo con los pacientes en tratamiento con alemtuzumab, ya que es un medicamento con una larga duración de la actividad tras su administración, y queda por tanto infrarrepresentado.

En definitiva, los DMT más prescritos en los pacientes atendidos en los servicios de farmacia hospitalaria de nuestro país fueron los fármacos orales dimetilfumarato y teriflunomida y los parenterales glatiramer y natalizumab. Los tratamientos concomitantes más frecuentes fueron los psicofármacos, los antiepilépticos, y los antihipertensivos y los fármacos para enfermedades cardiovasculares. Se encontró que casi un tercio de los pacientes presentaban polifarmacia, y una tercera parte de estos presentaban polifarmacia extrema. Se encontraron pacientes con interacciones farmacológicas en el tratamiento, y con una complejidad farmacoterapéutica elevada.

Aportación a la literatura científica

El presente artículo estudia la frecuencia y distribución de uso de los tratamientos modificadores de la enfermedad en los pacientes con esclerosis múltiple en España. Esto nos ofrece un conocimiento preciso sobre los pacientes con esta enfermedad que son atendidos en los servicios de farmacia de nuestro país. Además, nos permite conocer los tratamientos concomitantes, determinar la prevalencia de polifarmacia, identificar la prevalencia de interacciones y analizar la complejidad farmacoterapéutica en estos pacientes.

Con este estudio disponemos de una información muy valiosa ya que podemos obtener las características de los pacientes atendidos, desde un punto de vista muy adecuado para los farmacéuticos de hospital.

Agradecimientos

Los autores agradecemos a Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

por el trabajo realizado, a los investigadores de cada centro participante, al Grupo Español de Atención Farmacéutica en Enfermedades Neurológicas por el apoyo y el soporte ofrecido, y a la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria por la financiación y el apoyo para la realización del estudio.

Contribuciones

Alejandro Santiago Pérez, Santos Esteban Casado y Miriam Álvarez Payero contribuyeron en el diseño, la definición del contenido intelectual, búsqueda de la literatura, estudios clínicos, análisis de datos, preparación, edición y revisión del manuscrito.

Santos Esteban Casado y Miriam Álvarez Payero además contribuyeron a la obtención de datos.

Santos Esteban Casado contribuyó al análisis estadístico.

Ángel Escolano Pueyo, Ángel Guillermo Arévalo, Nuria Padullés, Pilar Diaz y Ana María López contribuyeron en la definición del contenido intelectual, estudios clínicos, obtención de datos y revisión del manuscrito.

Pilar Diaz y Ana María López además contribuyeron al diseño del estudio.

Los 8 autores son garantes del presente estudio.

Responsabilidad y cesión de derechos

Todos los autores aceptamos la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en: <http://www.icmje.org/>).

Los autores cedemos, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de nuestro trabajo a Farmacia Hospitalaria y por extensión a la SEFH.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

El estudio fue autorizado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (9 de abril de 2021).

Bibliografía

- Stys PK. Multiple sclerosis: autoimmune disease or autoimmune reaction? *Can J Neurol Sci.* 2010;37(Suppl 2):16–23. doi: 10.1017/s0317167100022393.
- Atlas de esclerosis múltiple [Internet]. Atlas of MS. [consultado 14 Sept 2022]. Disponible en: <https://www.atlasofms.org/map/spain/epidemiology/number-of-people-with-ms>.
- García López FJ, García-Merino A, Alcalde-Cabero E, Pedro-Cuesta J. Incidencia y prevalencia de la esclerosis múltiple en España. Una revisión sistemática. *Neurología.* 2022;1734:1–12. doi: 10.1016/j.nrl.2022.02.006.
- 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. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560.
- Rodríguez Antigüedad A., Moral Torres E., Mendibe Bilbao M., Oreja Guevara C., Fernández Fernández O. and Montalban Gairi X., Guía diagnóstica y terapéuticas

- de la Sociedad Española de Neurología, 2014, Barcelona Prous Science. [Consultado 14 Sep 2022]. Disponible en: https://www.sen.es/pdf/guias/Guia_oficial_de_practica_clinica_en_esclerosis_multiple_2014.pdf
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018;25(2):215–37. doi: 10.1111/ene.13536.
- García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarranz A. Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016. *Neurología (English Edition).* 2017;32(2):113–9. doi: 10.1016/j.nrl.2016.02.026.
- Oreja-Guevara C, Montalban X, de Andrés C, Casanova-Estruch B, Muñoz-García D, García I, et al. Documento de consenso sobre la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2013;57(08):359–73.
- Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain.* 2022;145(9):3147–61. doi: 10.1093/brain/awac016.
- Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, Reingold S, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler J.* 2015;21:263–81. doi: 10.1177/1352458514564491.
- Magyari M, Sorensen PS. Comorb Multiple Scler. 2020;11:851. doi: 10.3389/fneur.2020.00851.
- Thelen J, Zvonarev V, Lam S, Burkhardt C, Lynch S, Bruce J. Polypharmacy in multiple sclerosis: current knowledge and future directions. *Mo Med.* 2021;118(3):239–45.
- Roshanifefat H, Bahmanyar S, Hillert J, Olsson T, Montgomery S. Multiple sclerosis clinical course and cardiovascular disease risk—Swedish cohort study. *Eur J Neurol.* 2014;21:1353e88. doi: 10.1111/ene.12518.
- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.
- Frahm N, Hecker M, Zettl UK. Polypharmacy among patients with multiple sclerosis: a qualitative systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(2):139–45. doi: 10.1080/14740338.2020.1720646.
- Frahm N, Hecker M, Zettl UK. Polypharmacy in outpatients with relapsing remitting multiple sclerosis: a single-center study. *PLoS One.* 2019;14(1), e0211120. doi: 10.1371/journal.pone.0211120.
- Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, Poblador-Plou B, Lairla-San José M, Abad-Díez JM, et al. Polypharmacy patterns: unravelling systematic associations between prescribed medications. *PLoS One.* 2013;8(12), e84967. doi: 10.1371/journal.pone.0084967.
- George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother.* 2004;38(9):1369–76. doi: 10.1345/aph.1D479.
- Oreja-Guevara C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, Platform The European Multiple Sclerosis. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: results for Spain. *Mult Scler J.* 2017;23(25):166–78. doi: 10.1177/1352458517708672.
- Frahm N, Hecker M, Zettl UK. Polypharmacy in outpatients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a single-center study. *PLoS One.* 2019;14(1), e0211120. doi: 10.1371/journal.pone.0211120.
- Frahm N, Hecker M, Zettl UK. Polypharmacy in patients with multiple sclerosis: a gender-specific analysis. *Biol Sex Differ.* 2019;10(1):27. doi: 10.1186/s13293-019-0243-9.
- Thelen JM, Lynch SG, Bruce AS, Hancock LM, Bruce JM. Polypharmacy in multiple sclerosis: relationship with fatigue, perceived cognition, and objective cognitive performance. *J Psychosom Res.* 2014;76(5):400–4. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.02.013.
- Beiske GA, Holmøy T, Beiske AG, Johannessen SI, Johannessen Landmark C. Antiepileptic and antidepressive polypharmacy in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Int.* 2015;2015. 317859. doi: 10.1155/2015/317859.
- Zanghi A, D'Amico E, Lo Fermo S, Patti F. Exploring polypharmacy phenomenon in newly diagnosed relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort ambispective single-centre study. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12. doi: 10.1177/20406223209831212040622320983121.
- Saez de la Fuente J, Such Diaz A, Cañamares-Orbis I, Ramila E, Izquierdo-García E, Esteban C, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the medication regimen complexity index adapted to Spanish. *Ann Pharmacother.* 2016;50(11):918–25. doi: 10.1177/1060028016665385.