

ORIGINAL

Estudio global de adherencia a los tratamientos inmunomoduladores en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante: resultados a 2 años

E. Arroyo^a, C. Grau^a, C. Ramo^b, J. Parra^a y O. Sánchez-Solino^{a,*}, por el grupo español del estudio GAP

^a Biogen Idec Iberia, S.L., Madrid, España

^b Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 5 de diciembre de 2009; aceptado el 20 de enero de 2010

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple;
Tratamientos
inmunomoduladores;
Enfermedades
crónicas;
Adherencia

Resumen

Introducción: En este artículo comunicamos resultados de adherencia a los 2 años en la subpoblación de pacientes del estudio Global de Adherencia GAP ($n = 2.648$) en España.

Métodos: Pacientes y neurólogos completaron cuestionarios anuales para evaluar la adherencia a los tratamientos inmunomoduladores (IMA). Se definió la falta de adherencia como la pérdida de una inyección o el cambio de dosis en las últimas 4 semanas previas a completar el cuestionario. Los pacientes firmaron el consentimiento informado. Estudio aprobado en 15 de 18 centros en los seguimientos anuales de la visita 1 (V1) y la visita 2 (V2) por los comités éticos. **Resultados:** Se incluyó a 254 pacientes en España; la media de edad fue 37,9 años y el 70,4% eran mujeres; la mediana de tiempo en tratamiento fue 28 meses y la tasa de adherencia conjunta, del 85,4%. Los pacientes en tratamiento con interferón beta (IFNB)-1a intramuscular (Avonex[®]) fueron significativamente más cumplidores (96,4%) que los pacientes tratados con IFNB-1a 22 µg subcutáneo (s.c.) (Rebif[®]22) (79,1%; $p = 0,0064$), IFNB-1a 44 µg s.c. (Rebif[®]44) (79,6%; $p = 0,0064$) y acetato de glatiramero (Copaxone[®]) (82,7%; $p = 0,0184$). En V1 ($n = 142$), la tasa de adherencia fue del 86,6%; los pacientes con Avonex[®] fueron significativamente más cumplidores que aquellos con Rebif[®]22 (el 93,9 frente al 66,7%; $p = 0,0251$). En V2 ($n = 131$), la tasa de adherencia fue del 82,4% (Avonex[®], 87,5%; Rebif[®]22, 80%; Rebif[®]44, 77,8%; Betaferon[®], 85,2%, y Copaxone[®], 80%) sin diferencias significativas.

Conclusiones: La adherencia permaneció alta los 2 años observados. Avonex[®] mostró mayor adherencia frente al resto; esta diferencia fue significativa en la visita basal, tras 40,5 meses de media en tratamiento y en V1 frente a Rebif[®]22.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: olga.sanchez-solino@biogenidec.com (O. Sánchez-Solino).

KEYWORDS

Multiple sclerosis;
Disease-modifying
therapies;
Chronic diseases;
Adherence

Global adherence project to disease-modifying therapies in patients with relapsing multiple sclerosis: 2-year interim results**Abstract**

Background: In this article we report adherence data from the first 2 years in a subset of patients from the Global Adherence Project (GAP; n = 2,648) in Spain.

Methods: A questionnaire assessing adherence to Disease-modifying therapies (DMTs), was distributed annually to patients and their treating neurologists. Non-adherence was defined as missing a DMT injection or changing a dose in the four weeks prior to completing the survey. Patients signed informed consent and Ethics Committees approved annual follow-ups, visit 1 (V1) and visit 2 (V2) in 15 out of 18 centres in Spain.

Results: A total of 254 patients were enrolled in Spain. Patients had a mean age of 37.9 years and 70.4% were female, and had been on their treatment for a median time of 28 months, and the overall adherence rate was 85.4%. Patients taking intramuscular interferon beta (IFNB)-1a (Avonex®) were significantly more adherent (94.6%) compared with patients taking subcutaneous (s.c.) IFNB-1a 22 µg (Rebif®22) (79.1%; p = 0.0064), s.c. IFNB-1a 44 µg (Rebif®44) (79.6%; p = 0.0064) and glatiramer acetate (GA) (82.7%; p = 0.0184). At V1 (n = 142), the overall adherence rate was 86.6% and patients on Avonex® were significantly more adherent than patients on Rebif®22 (93.9% versus 66.7%; p = 0.0251). At V2 (n = 131), the overall adherence rate was 82.4% (Avonex®, 87.5%; Rebif®22, 80%; Rebif®44, 77.8%; Betaferon®, 85.2%, and Copaxone®, 80%) without significant differences.

Conclusions: Adherence remained high over the first 2 years of the study. It was highest with Avonex®, being significant on first assessment, after 40.5 months of therapy, on average compared with other DMTs and at year 1 compared with Rebif®22.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica e incapacitante que puede controlarse en parte gracias al uso de fármacos inmunomoduladores (IMA) a largo plazo. Entre los fármacos IMA comercializados en el momento en que se inició el estudio se incluían Avonex®, Rebif®22, Rebif®44, Betaferon® y Copaxone®. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adherencia a un tratamiento como el cumplimiento (es decir, tomar la medicación de acuerdo con la dosificación y el programa prescritos) y su persistencia (tomar la medicación durante todo el tiempo de tratamiento indicado), y afirma que la falta de adherencia es uno de los factores que contribuye a la disminución de la eficacia del tratamiento de enfermedades crónicas¹.

Entre un 19 y un 39% de los pacientes con EM dejan el tratamiento con interferón beta (IFNB) en 3 años^{2,3}. Asimismo, se ha informado que entre un 10 y un 20% de los pacientes que dejan el tratamiento lo hacen durante los primeros 6 meses^{3,4}.

En los ensayos clínicos los pacientes están controlados, sometidos a revisiones periódicas regulares y motivados a mantener el tratamiento. Asimismo, los profesionales sanitarios están controlados por el promotor del estudio. Por el contrario, en los estudios observacionales, los pacientes están expuestos a varios factores relacionados con la práctica clínica habitual que influyen sobre la adherencia, por lo que ésta se puede evaluar más fielmente⁵⁻⁷.

Los pacientes suelen ser reacios a comenzar el tratamiento con IMA debido a los efectos secundarios y los regímenes de administración crónicos con inyecciones frecuentes⁶. Se ha observado que los IMA no pueden ser

efectivos en los pacientes con pobre grado de adherencia a largo plazo².

Según distintos autores, los principales factores que contribuyen a la falta de adherencia suelen estar relacionados con la percepción de la falta de eficacia del fármaco, la falta de información o información muy complicada, falsas esperanzas que se depositan sobre la mejoría de la enfermedad, dificultades para la administración del tratamiento (como el miedo a las agujas o a inyectarse uno mismo) y factores socioculturales^{8,9}.

Pocos estudios han investigado comparativamente la adherencia de los distintos fármacos IMA que se comercializan actualmente para la EM^{6,10}. En el estudio GAP internacional⁵, observacional, multicéntrico, fase IV, tras autorización, retrospectivo y transversal, se incluyó a 2.648 pacientes con EM remitente recidivante (EMRR) en 22 países. Se obtuvo una tasa general de adherencia de un 75%; el factor que más influyó en la falta de adherencia fue el olvido de las inyecciones (50,2%).

En España y Portugal, se está realizando el estudio de 5 años de seguimiento para evaluar a largo plazo la adherencia y los factores que influyen en ella en pacientes previamente incluidos en el estudio GAP⁵. En este artículo comunicamos los resultados de los primeros 2 años del estudio en España.

Pacientes y métodos

Estudio observacional, multicéntrico, fase IV, tras autorización, retrospectivo y transversal en pacientes con EMRR con una evaluación basal (visita basal) y cinco evaluaciones anuales de seguimiento (V1 - V5).

Entre los objetivos secundarios en España, se incluyó la evaluación del grado de satisfacción del paciente y del profesional sanitario con la nueva presentación de Avonex® y la calidad de vida (QoL) asociada a la salud, que se publicarán independientemente.

Se definió la falta de adherencia como la pérdida de una inyección o el cambio de dosis en las últimas 4 semanas antes de completar el cuestionario. Los pacientes firmaron consentimiento informado tanto al inicio como al seguimiento y los comités éticos de investigación clínica aprobaron el estudio en 18 centros en la etapa basal y en 15 en el seguimiento.

En el estudio se incluyó a pacientes mayores de edad con EMRR en tratamiento con uno de los IMA comercializados en el momento del estudio (de acuerdo con la ficha técnica del medicamento y con los criterios del Comité Asesor de EM en la respectiva comunidad autónoma, cuando procedía) durante al menos los 6 meses previos a la inclusión del paciente en el estudio. Tal y como se refleja en la [tabla 1](#), la duración media del tratamiento con IMA de los pacientes para la visita basal fue de 28 meses. Siendo de 40,5 meses para Avonex®, 40. meses para Rebif® 22, 24 meses para Rebif® 44, 45 meses para Betaferón® y 15 meses para Copaxone®.

En cada centro se trató de incluir igual número de pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento. Por cada grupo de tratamiento se planeó incluir un mínimo de 3 pacientes y un máximo de 6; por lo tanto, el número máximo de pacientes que incluir por centro era 30. Los pacientes fueron incluidos secuencialmente en cada centro conforme acudían a su visita habitual de seguimiento y daban su consentimiento para participar en el estudio.

Los datos de los cuestionarios fueron contrastados con las historias clínicas mediante visitas de monitorización realizadas por una compañía independiente.

Pacientes y neurólogos cumplimentaron cuestionarios de forma independiente y ciega en una única visita anual. El cuestionario para el neurólogo constaba de 13 preguntas que incluían información sobre detalles del lugar de trabajo (infraestructura, papel de enfermería y/u otros profesionales implicados), preguntas sobre la información proporcionada al paciente acerca del tratamiento (mecanismo de acción, reacciones adversas, modo de administración) y preguntas acerca de la relevancia de la adherencia y los factores que influyen en ella. El cuestionario para el paciente recogió información sobre el punto de vista del paciente sobre la actuación médica (personal sanitario implicado, valor de las diferentes visitas y educación que se le ofrece en ellas), visión personal sobre su actual tratamiento para la EM y sus complicaciones, su adherencia a los fármacos para el tratamiento de la EM en las últimas 4 semanas y fuentes de apoyo que pueden influir en la adherencia del paciente. En cada cuestionario del paciente el profesional sanitario completaba las primeras 10 preguntas acerca de la duración de la enfermedad, grado de discapacidad, tratamiento e historia de brotes y tratamientos.

Análisis estadístico

Se hizo un análisis descriptivo y de correlación entre las variables o factores que influyen en la adherencia.

Los datos de tipo continuo se describieron usando estadísticos adecuados: media y desviación estándar, o mediana e intervalo. Se analizaron posibles diferencias entre grupos de tratamiento mediante una prueba paramétrica (ANOVA) y una no paramétrica (Kruskal-Wallis); los datos de tipo categóricos se han presentado mediante distribución de frecuencias y porcentaje para cada grupo de IMA.

Las tasas de adherencia fueron estimadas y comparadas entre Avonex® y el resto de los IMA. Los análisis se realizaron mediante pruebas bilaterales y con un error tipo I (error tipo alfa) de 0,05.

Se analizaron frecuencias y porcentajes de la variable "buena adherencia" al tratamiento frente a "sin adherencia" y se analizaron posibles diferencias entre ámbitos de tratamiento mediante la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher.

Los factores potencialmente relacionados con la adherencia al tratamiento se han analizado mediante un *log-rank test*.

Se analizó la variable dependiente (adherencia) en función de su satisfacción con el tratamiento, efectividad del tratamiento actual, facilidad en la administración del tratamiento, tolerabilidad al tratamiento, ayuda al paciente a retrasar la evolución de su enfermedad, mejora de los síntomas de la EM, además de variables sociodemográficas.

Resultados

Se incluyó a 254 pacientes en la visita basal en el estudio GAP en España, 142 al año de seguimiento (visita 1) y 131 en el segundo año (visita 2). Las características demográficas basales se describen en la [tabla 1](#). Sólo se hallaron diferencias significativas en el grupo tratado con Copaxone® (menores media de edad, tiempo de tratamiento y duración de la enfermedad), en el grupo de Rebif® 44 (menor duración del tratamiento) y en el grupo tratado con Betaferon® (mayor duración de la enfermedad). La mediana de tiempo en su actual tratamiento fue 28 meses. La mediana de duración de la enfermedad fue 2,3 años ([tabla 1](#)).

Cuestionario del paciente

Tasa de adherencia

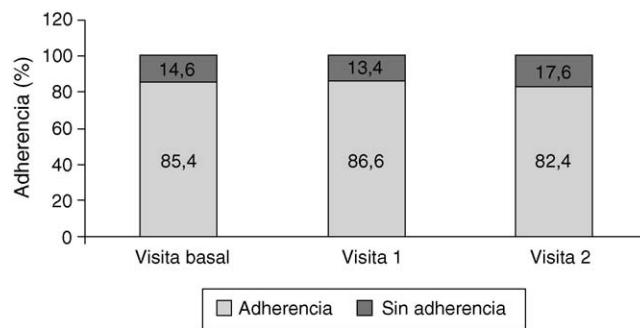
La tasa de adherencia conjunta basal fue del 85,4 y el 82,4% a los 2 años ([fig. 1](#)). En la visita basal, tras casi 3 años en tratamiento, los pacientes que tomaban Avonex® fueron significativamente más cumplidores (96,4%) que los tratados con Rebif® 22 (79,1%; $p=0,0064$), Rebif® 44 (79,6%; $p=0,0064$) y Copaxone® (82,7%; $p=0,0184$) ([fig. 2](#)). La tasa conjunta de adherencia fue del 86,6% en la visita 1 y los pacientes con Avonex® fueron significativamente más cumplidores que los pacientes con Rebif® 22 (el 93,9 frente al 66,7%; $p=0,0251$). En la visita 2, la tasa conjunta de adherencia fue del 82,4%, que fue superior para Avonex® (87,5%) que para los demás IMA (Rebif® 22, 80%; Rebif® 44, 77,8%; Betaferon®, 85,2%, y Copaxone®, 80%). A los 2 años el 30,3% de todos los pacientes continuaban con el mismo tratamiento que en la visita basal; el 43% continuaba con Avonex®; significativamente superior ($p=0,0103$) frente al resto de los IMA ([fig. 3](#)).

Tabla 1 Características basales de los pacientes

	Avonex® (n = 56)	Rebif® 22 (n = 43)	Rebif® 44 (n = 54)	Betaferon® (n = 49)	Copaxone® (n = 52)	Todos (n = 254)
Edad (años)	38,8 ± 10,1	37,2 ± 9	38,4 ± 10,6	40,1 ± 11	35,1 ± 8,2 ^a	37,9 ± 9,9
Mujeres	78,2	62,8	68,5	67,3	73,1	70,4
Brotes en el último año, pacientes						
0	66,1	67,4	55,6	69,4	57,7	63
1	28,6	23,3	24,1	20,4	15,4	22,4
2	5,4	4,7	11,1	10,2	17,3	9,8
> 3	0	4,7	9,3	0	9,6	4,7
Duración actual del IMA (meses)	40,5 [6-108]	40 [6-120]	24 [6-60] ^b	45 [6-124]	15 [6-42] ^c	28 [6-124]
Duración de la enfermedad (años)	8 [1-33]	7 [1-17]	5 [1-34]	7 [1-37] ^d	6 [1-16] ^e	6 [0-37]

IMA: tratamiento immunomodulador.

Los datos expresan media ± desviación estándar, porcentaje o mediana [intervalo intercuartílico].

^a p = 0,01 frente a Betaferon®.^b p = 0,0009 frente a Avonex®; p = 0,0012 frente a Rebif® 22; p = 0,0003 frente a Betaferon®.^c p < 0,0001 frente a Avonex®, Rebif® 22 y Betaferon®; p = 0,02 frente a Rebif® 44.^d p = 0,05 frente a Rebif® 44.^e p < 0,05 frente a Avonex® y Betaferon®.**Figura 1** Tasa de adherencia general en las visitas basales, 1 y 2.

Factores relacionados con la falta de adherencia (tabla 2)
Factores relacionados con el tratamiento. En la etapa basal la razón más común para la falta de adherencia fue el olvido (70,3%), seguido de los factores relacionados con la inyección (43,2%), que incluían: cansancio de pincharse, reacción en la piel, fobia a las agujas, dolor en el lugar de la inyección, sin ganas de pincharse y sin ayuda para pincharse. En los años 1 y 2 la razones más comunes para la falta de adherencia fueron los factores relacionadas con la inyección (el 89,5 y el 72%, respectivamente), seguido del olvido (el 42,1 y el 32%, respectivamente). A los 2 años de tratamiento entre las razones relacionadas con la inyección destaca el cansancio de pincharse (28%). Los factores que más puntuaron para el paciente a los 2 años, cuando se elige el tratamiento para la EM, valorados entre 0 y 5, fueron: la medicación retrasa el empeoramiento de la enfermedad (4,61), la medicación disminuye los brotes (4,5), cómo funciona la medicación (4,3) y la independencia que le da el tratamiento (4,1) (**fig. 4**).

Factores relacionados con los profesionales sanitarios. Los neurólogos y enfermero/as de los pacientes cumplidores vieron con mayor frecuencia y regularidad al paciente tanto en la visita basal (el 89,1 y el 25,7%) como a los 2 años (el 99 y el 31%). La toma de decisión sobre el tipo de IMA que iba a recibir el paciente fue una actividad compartida entre el neurólogo y el paciente; si bien al inicio del estudio tuvo mayor peso la decisión del neurólogo (en un 13% de los casos el paciente no tomaba ninguna decisión sobre el tratamiento), en el segundo año del estudio la decisión se compartió por igual.

Factores socioculturales. En la visita basal, el 36% de los pacientes trabajaban a tiempo completo y el 16% estaba jubilado o recibía ayuda por la EM. A los 2 años, el 32,2% trabajaba a tiempo completo frente al 26,3% de los pacientes que estaban jubilados o recibían ayuda por la EM en la visita basal. La mayoría de los pacientes vivían con su pareja o con la familia (padre o hijos) tanto en la visita basal como a los 2 años. Las principales fuentes de apoyo al paciente al inicio y a los 2 años del estudio fueron: familia (el 87 y el 85,8%, respectivamente), pareja (el 84,8 y el 83,6%), médico y enfermero/a (el 80,6 y el 77,4%), amigos (el 69,6 y el 69,2%), otros profesionales sanitarios (el 50,2 y el 54,8%) y creencias religiosas (el 49,4 y el 48,4%).

Cuestionario del neurólogo

Tasa de adherencia

La adherencia conjunta estimada por el neurólogo en visita basal y visita 2 fue del 87,3 y el 79,7% (Avonex®, 93,9%

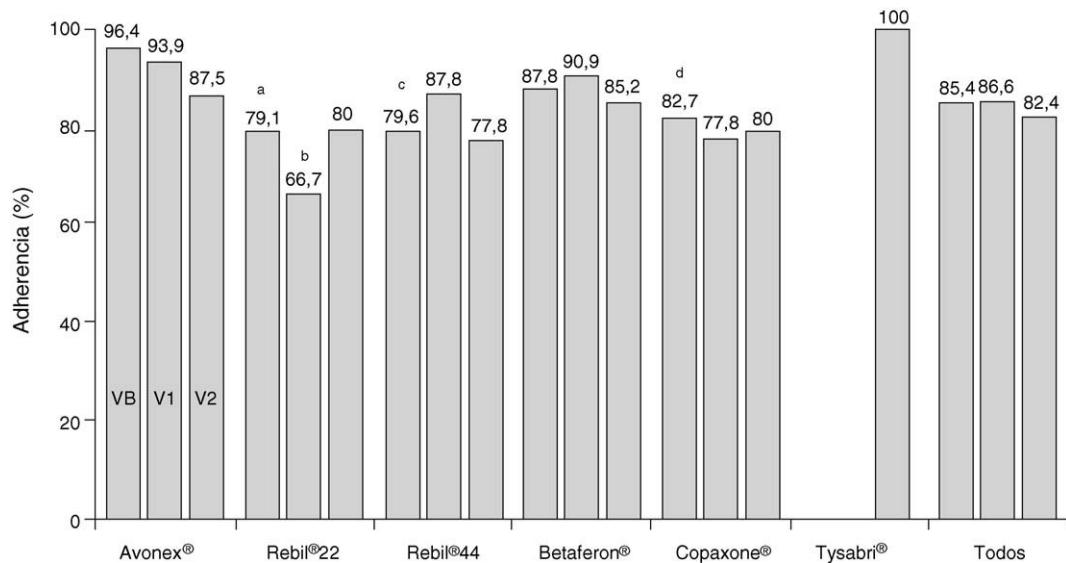
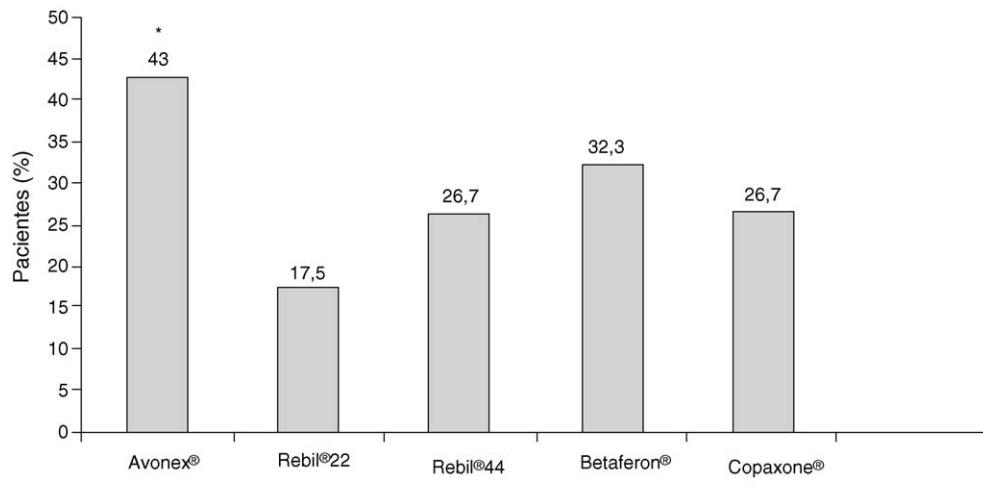


Figura 2 Tasa de adherencia por tratamientos en visitas basales, 1 y 2. ^ap = 0,0064 frente a Avonex®. ^bp = 0,0251 frente a Avonex®. ^cp = 0,0064 frente Avonex®. ^dp = 0,0184 frente a Avonex®.



p = 0,0103 frente a tratamientos

Figura 3 Porcentaje de pacientes que continúan con el mismo tratamiento a los 2 años.

Tabla 2 Razones de falta de adherencia en la visita basal y porcentaje de pacientes: comparación entre tratamientos

Razones	Avonex® (n = 56)	Rebif®22 (n = 43)	Rebif®44 (n = 54)	Betaferon® (n = 49)	Copaxone® (n = 52)
Olvido	0	16,3	11,1	12,2	13,5
Relacionadas con la inyección	3,6	4,7	7,4	4,1	11,6
<i>Flu-like</i>	0	0	0	2	1,9
Debilidad	0	0	0	2	1,9
Depresión	0	0	1,9	2	0
Fatiga	0	0	0	2	1,9
No recogió la medicina	0	0	3,7	0	0
No sintió necesidad de pincharse	0	2,3	0	0	0
Sin ayuda para administrar	1,8	0	0	0	0
No confía en los beneficios del tratamiento	0	0	0	0	1,9

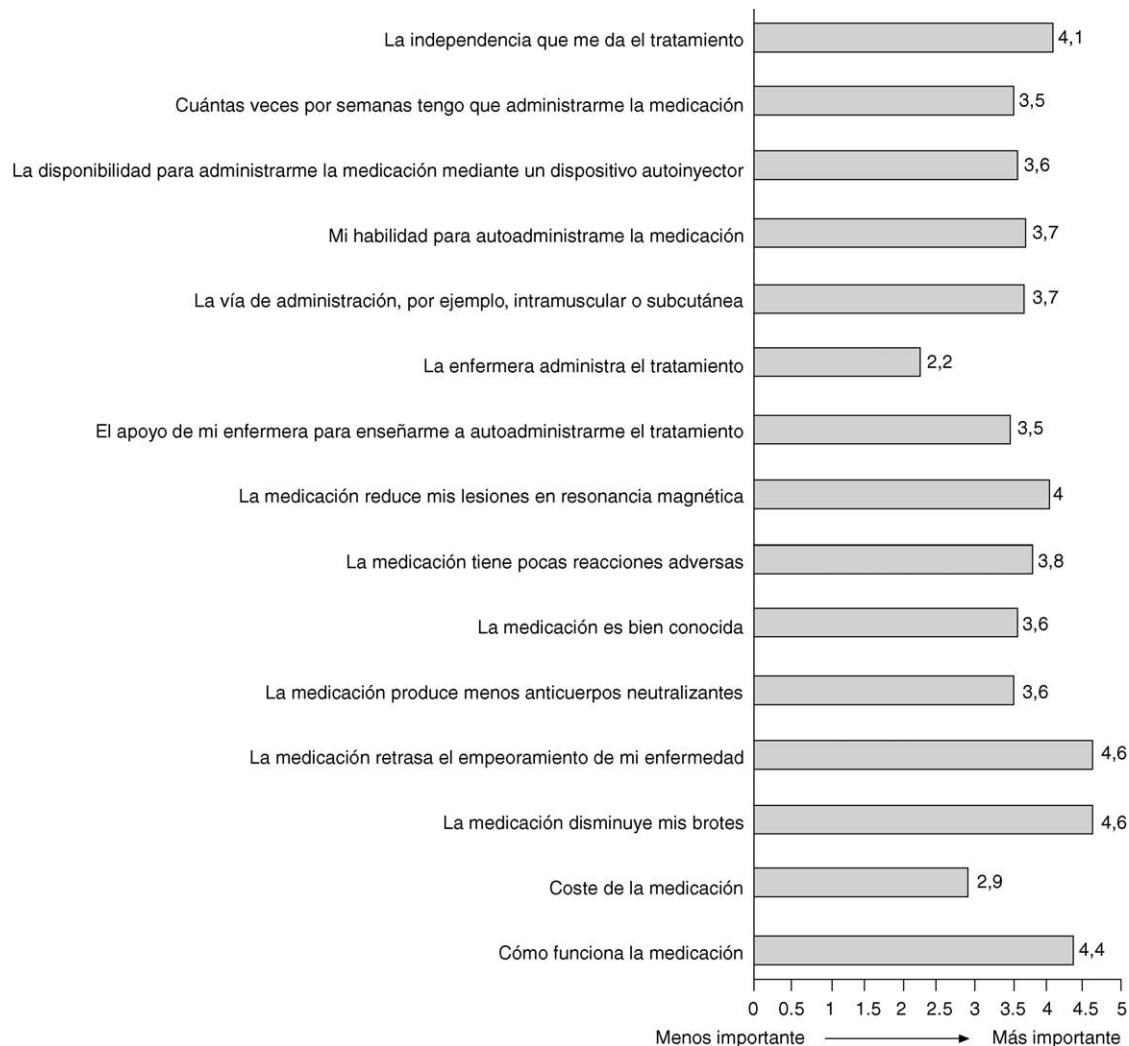


Figura 4 Factores de valoración destacados por el paciente en la visita 2.

y 90,9%; Rebif®22, 88,5% y 81,7%; Rebif®44, 85% y 80%; Betaferon®, 82,8% y 75,4% y Copaxone®, 86,5% y 71,1%, respectivamente).

Factores relacionados con la falta de adherencia

Factores relacionados con el tratamiento. A los 2 años de tratamiento entre las razones relacionadas con la falta de adherencia los neurólogos destacaron el desarrollo de nuevos brotes (66,8%) (fig. 5). Para el neurólogo, los 5 atributos más importantes para comentar al paciente cuando se está ofreciendo un tratamiento para la EM en la visita basal y la visita 2 fueron, respectivamente, efectividad contra los brotes (el 94,4 y el 92,9%) y contra la progresión de discapacidad (el 77,8 y el 92,9%), factores relacionados con reacciones adversas del tratamiento (el 88,9 y el 92,9%), la frecuencia para la administración (el 44,4 y el 42,86%), habilidad para la administración (el 44,4 y el 50%) y actividad de la enfermedad cuando se analiza por resonancia magnética (el 44,4 y el 42,9%).

Factores relacionados con los profesionales sanitarios. En las visitas basal y 2, el tiempo que dedicó el neurólogo al diagnóstico de la enfermedad, inicio del tratamiento y

visitas de control sistemáticas fue similar, mientras que el enfermero/a dedicaba mayor tiempo al paciente en la visita basal que la de seguimiento (tabla 3). Entre el personal que ayuda al neurólogo en la práctica clínica en la visita basal y a los 2 años destacaron el enfermero/a (el 83,3 y el 85,7%), el neuropsicólogo (el 44,4 y el 71,4%), el fisioterapeuta (el 27,8 y el 50%) y el médico colaborador (el 50 y el 42,9%).

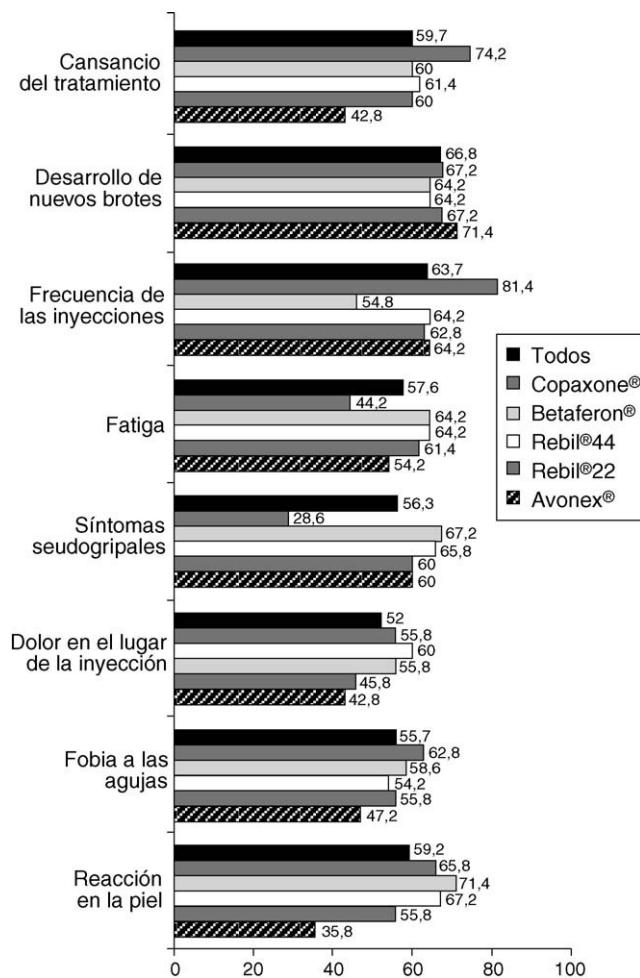
Discusión

El estudio GAP internacional se está continuando en España durante 5 años y se ha efectuado un análisis intermedio a los 2 años. A los 2 años del estudio se observa un punto de inflexión en la adherencia, con una disminución de ésta en todos los tratamientos. La tasa de adherencia ha permanecido alta entre todos los IMA durante los primeros 2 años del estudio, y es significativamente mayor con Avonex® que con otros IMA después de una mediana de más de 3 años de tratamiento. El número de pacientes que continuaron con el mismo tratamiento a los 2 años fue significativamente mayor con Avonex® que con los demás IMA.

Tabla 3 Tiempo dedicado en la consulta a un paciente con esclerosis múltiple

	Diagnóstico de la enfermedad	Inicio del tratamiento	Visitas de control habituales
Neurólogo			
Visita basal	49,17%	35,83%	21,67%
Visita 2	50,71%	35,36%	20%
Enfermero/a			
Visita basal	30,59%	49,12%	12,85%
Visita 2	12,65%	30,71%	12,14%

Los resultados de la visita basal del estudio GAP en España son coherentes con los resultados del estudio internacional⁵, con una mejora en más de 10 puntos en la tasa de adherencia conjunta (el 75% en el GAP internacional⁵ frente al 85,4% en el GAP-España). La distribución de la tasa de adherencia en todos los tratamientos también es mayor en el estudio GAP en España. En la visita basal, entre los factores inherentes a la medicación, el olvido fue en ambos estudios el más frecuente. Se encontraron diferencias entre los factores relacionados con los profesionales sanitarios y socioculturales. En la visita basal, a diferencia del estudio GAP internacional⁵, no se encontraron diferencias signifi-

**Figura 5** Factores de adherencia destacados por el neurólogo en la visita 2.

cativas relacionadas con el sexo y el nivel educativo de los pacientes. La implicación del enfermero/a en el seguimiento de los pacientes no ha experimentado cambios entre la visita basal y la 2, que se mantiene alrededor de un 12% (tabla 3). En cambio, sí se ha advertido a los 2 años del estudio un incremento del seguimiento multidisciplinario de los pacientes por parte del neuropsicólogo y el fisioterapeuta frente a la visita basal. A tenor de la disminución de la tasa conjunta de adherencia en la visita 2, quizás estaría indicado revisar el papel de enfermería en el seguimiento. Llama la atención que la percepción de adherencia del neurólogo difiera en casi 3 puntos por debajo de la adherencia real del paciente; esta percepción es mayor sólo en el caso de Avonex® y Rebif®44, lo que lleva a pensar que el neurólogo subestime la adherencia real de sus pacientes con estos tratamientos y les dedique menos tiempo. A los 2 años de seguimiento se sigue observando una importancia alta de la pareja, la familia y las creencias religiosas.

Una de las limitaciones de este estudio es la pérdida de muestra en el seguimiento (48,4%), bien por decisión personal del neurólogo (en un centro) o por decisión de los propios centros (en dos de ellos). Esto se traduce en una pérdida de poder estadístico y puede producirse un error tipo beta. Los grupos eran bastante homogéneos en la etapa basal. Solamente se han advertido algunas diferencias significativas en el grupo con Copaxone®, en el grupo de Rebif®44 y en el grupo tratado con Betaferon®, que son explicables en razón del menor tiempo de comercialización de Copaxone® y Rebif®44, y al contrario en el caso de Betaferon®. Sin embargo, no se han hecho ajustes en las diferentes visitas basales entre grupos, fundamentalmente debido a la pérdida evidente de muestra. Otros factores que pueden complicar el análisis del estudio es la falta de aleatorización, las diferencias en la duración de tratamiento y los abandonos o cambios de tratamiento, que son situaciones típicas de los estudios observacionales.

En el presente estudio se ha demostrado que la opción terapéutica puede afectar directamente a la adherencia de un paciente al tratamiento de la EM con IMA.

Las causas más comunes para la falta de adherencia fueron el olvido y los factores relacionados con la inyección; estos últimos predominan en el seguimiento del estudio (en especial el cansancio de pincharse), probablemente debido a la duración del tratamiento y de la enfermedad.

Entre los factores ligados al tratamiento que influyen en la falta de adherencia se observaron: frecuencia de administración del fármaco, efectos secundarios de la medicación y percepción del paciente sobre la eficacia del tratamiento. Estos factores deben considerarse a la hora de la toma de decisión sobre el tratamiento. Los profesionales sanitarios

deberían abordar estos factores que influyen en la adherencia manteniendo una buena comunicación con el paciente y controlando los aspectos relacionados con la seguridad del fármaco. A pesar de que estos factores son dinámicos, con su manejo eficaz se pondría mayor énfasis en la educación al paciente y se potenciaría la adherencia a largo plazo.

Los resultados del estudio GAP en España, junto con los estudios realizados hasta la fecha^{6,10}, confirmán que es necesario tomar conciencia de la importancia de la adherencia en el tratamiento de la EM con IMA. El uso de cuestionarios permite evaluar la visión del neurólogo y del paciente respecto a los factores que pueden influir en la adherencia. Esto nos permite ver que en general la adherencia en nuestro entorno es más alta que en otros países y que continúa siendo alta a los 2 años de seguimiento, disminuyendo 3 puntos pero manteniéndose todavía por encima de la puntuación basal internacional.

El seguimiento del estudio GAP en España nos ha permitido verificar la importancia de algunos factores sanitarios y socioculturales descritos anteriormente, además de aspectos de QoL y de satisfacción de los pacientes y neurólogos que serán publicados independientemente. En nuestro entorno destaca el apoyo de la pareja, la familia y el personal sanitario (neurólogo y personal de enfermería) como factor que influye positivamente en la adherencia al tratamiento. En los 2 años de seguimiento se ha observado un incremento de personal multidisciplinario, como neuropsicólogos y fisioterapeutas, en el cuidado de pacientes con EM, además de una continua implicación de los neurólogos en el seguimiento de los pacientes. Creemos que estos factores contribuyen positivamente a la alta adherencia a los tratamientos con IMA en nuestro entorno. El hecho de que el tratamiento con Avonex® se haya relacionado positivamente con la adherencia creemos que se debe a una menor frecuencia de inyección respecto a otros IMA. Queremos destacar que en los 2 años de seguimiento el olvido ha pasado de ser el primer factor relacionado con la falta de adherencia a segundo lugar (por detrás de factores relacionados con la inyección), con un decremento del 38,3%, por lo que creemos que la toma de conciencia de los profesionales sanitarios y los pacientes incluidos en este estudio está teniendo un efecto positivo en el recuerdo de la inyección de la medicación.

Hasta la fecha, éste es el único estudio observacional de adherencia a tratamientos con IMA que sepamos se está realizando en pacientes con EM en España. Los estudios observacionales en los que se realizan seguimientos a largo plazo aportan además el valor añadido de cotejar los resultados de los ensayos clínicos en las condiciones de la práctica clínica habitual y de analizar aspectos relevantes de efectividad no estudiados. Esto es lo que nos ha motivado a elaborar unos cuestionarios sobre adherencia que se publican simultánea e independientemente. Vemos necesario desarrollar herramientas que faciliten al profesional sanitario evaluar la adherencia al tratamiento inmunomodulador para anticipar dificultades que los pacientes puedan tener con regímenes terapéuticos específicos y terapias modificadoras de la enfermedad en general, lo que nos permitiría la optimización de los resultados de los tratamientos actuales con IMA. Además, proveería a los profesionales sanitarios de medidas más adecuadas para mejorar la monitorización de

los tratamientos de los pacientes con EM, especialmente en los de alto riesgo de no adherirse, como son los pacientes con mayor duración de la enfermedad y el tratamiento, en que se ha visto peor adherencia.

En conclusión, en el estudio GAP en España la tasa de adherencia conjunta permaneció alta durante los 2 años observados, y mayor que la obtenida basalmente en el estudio GAP internacional⁵. Avonex® mostró mayor adherencia frente al resto; esta diferencia fue significativa en la visita basal, tras 40,5 meses de media en tratamiento. Sería conveniente incrementar el papel de enfermería en el seguimiento de los pacientes tratados con IMA. Ser conscientes de la importancia de la adherencia terapéutica parece ser un elemento favorecedor.

Financiación

Estudio financiado por Biogen Idec.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Adherence to Long-Term Therapies. Organización Mundial de la Salud; 2003.
2. Tremlett HL, Ogel J. Interrupted therapy: Stopping and switching of the β-interferons prescribed for MS. *Neurology*. 2003;61:551–4.
3. Río J, Porcel J, Téllez N, Sánchez-Betancourt A, Tintoré M, Arévalo MJ, et al. Factors related with treatment adherence to interferon b and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11:306–9.
4. Taus C, Taffi R, Morelli M, Fié A, Angeleri VA, Sgolastra M, et al. Adherence to IFNB therapy in MS: An Italian Clinical Setting. *Mult Scler*. 2001;7 Suppl 1:S65.
5. Devonshire V, Lapierre Y, MacDonell R, Ramo C, Patti F, Fontoura P, et al. The Global Adherence Project: A multicentre observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12 Suppl 1:S82.
6. Frohman E, Phillips T, Kokel K, Van Pelt J, O'Leary S, Gross S, et al. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: strategies for optimizing management. *Neurologist*. 2002;8: 227–36.
7. Treadaway KD, Brannon KD, Morrison A, Remington GM, Olek M, Racke MK, et al. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66 Suppl 2:A30.
8. Holland N, Wiesel P, Cavallo P, Edwards C, Halper J, Kalb R, et al. Adherence to disease-modifying therapy in multiple sclerosis: Part I. *Rehabilitation Nursing*. 2001;26:172–6.
9. Holland N, Wiesel P, Cavallo P, Edwards C, Halper J, Kalb R, et al. Adherence to disease-modifying therapy in multiple sclerosis: Part II. *Rehabilitation Nursing*. 2001;26:221–6.
10. Fiore AP, Fragoso YD. Tolerability, adverse events and compliance to glatiramer acetate in 28 patients with multiple sclerosis using the drug continuously for at least six months. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63:738–40.