

ORIGINAL

Adherencia al tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple: factores de riesgo



L.A. Rodríguez de Antonio^{a,*}, R. Fernández de Córdoba-García^b,
N. Herrero-Muñoz^c, A. Ontañón-Nasarre^c e I. García-Castañón^{a,d}

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

^b IES Arquitecto Ventura Rodríguez, Boadilla del Monte, Madrid, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

^d Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España

Recibido el 12 de febrero de 2023; aceptado el 4 de junio de 2023

Accesible en línea el 29 de mayo de 2024

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple;
Adherencia;
Tratamiento;
Farmacia;
Dispensación;
Deterioro cognitivo;
Alcohol;
Drogas

Resumen

Introducción: La adherencia es un factor modificable de respuesta a los tratamientos modificadores de la enfermedad en los pacientes con esclerosis múltiple (EM). Nuestro objetivo es valorar los factores de riesgo asociados a una inadecuada adherencia.

Método: Estudio retrospectivo mediante revisión de historias clínicas y revisión de la base de datos de dispensaciones farmacéuticas de pacientes con EM de un hospital terciario desde 2004 hasta 2022. Se ha realizado un análisis de regresión logística multivariante de factores demográficos, clínicos, nosológicos y terapéuticos entre pacientes y tratamientos adherentes y no adherentes.

Resultado: Se analizaron 546 tratamientos de 284 pacientes (67,3% de mujeres, edad $38,4 \pm 10,0$ años), observándose un 87,5% de adherencia. Los pacientes no adherentes presentaron un mayor EDSS al final del tratamiento, eran más frecuentemente pacientes con EM secundaria progresiva y tenían en mayor proporción deterioro cognitivo, patología psiquiátrica, polimedicación y consumo de alcohol y drogas. Tras el análisis multivariante resultaron factores de riesgo el deterioro cognitivo (OR: 3,82 [1,51-9,70], $p=0,005$) y el consumo de alcohol y drogas (OR: 22,83 [7,32-71,20], $p<0,001$). Por el contrario, los fármacos orales favorecieron una mejor adherencia (OR: 0,29 [0,12-0,75], $p=0,01$).

Conclusiones: Entre numerosos factores, el consumo de alcohol o drogas y el deterioro cognitivo son los mayores factores de riesgo de baja adherencia terapéutica en pacientes con EM.

© 2024 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rodriguezdeantonio@yahoo.es (L.A. Rodríguez de Antonio).

KEYWORDS

Multiple sclerosis;
Adherence;
Treatment;
Pharmacy;
Dispensation;
Cognitive
impairment;
Alcohol;
Drugs

Treatment adherence in patients with multiple sclerosis: Risk factors**Abstract**

Introduction: Adherence is a modifiable factor to disease-modifying treatments response in patients with multiple sclerosis (MS). Our objective is to assess the risk factors associated with inadequate adherence.

Method: Retrospective study through review of medical records and review of the database of pharmaceutical dispensing of patients with MS of a tertiary hospital from 2004 to 2022. A multivariate logistic regression analysis of demographic, clinical, nosological, and therapeutic factors was performed between adherent and non-adherent patients and treatments.

Result: 546 treatments of 284 patients (67.3% women, age 38.4 ± 10.0 years) were analyzed, observing 87.5% adherence. Non-adherent patients presented a higher EDSS at the end of treatment, were more frequently patients with secondary progressive multiple sclerosis, and had a higher proportion of cognitive impairment, psychiatric pathology, polypharmacy, and alcohol and drug use. After the multivariable analysis, risk factors were cognitive impairment (OR: 3.82 [1.51-9.70], $P = .005$), and alcohol and drug use (OR: 22.83 [7.32-71.20], $P < .001$). On the contrary, oral drugs favored better adherence (OR: 0.29 [0.12-0.75], $P = .01$).

Conclusions: Among many factors, alcohol or drug use and cognitive impairment are the major risk factors for low therapeutic adherence in patients with MS.

© 2024 Sociedad Española de Neurología. 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 crónica de origen autoinmune que en la actualidad precisa tratamiento crónico para su control. Se trata de una enfermedad frecuente, que afecta más de 2,3 millones de personas en el mundo, y grave, ya que constituye la causa de discapacidad más frecuente no traumática en adultos jóvenes¹⁻³.

A partir de 1994 se han aprobado múltiples fármacos para la EM, muchos de ellos en los últimos años y con una eficacia cada vez mayor⁴. Desde entonces, y hasta 2009, los únicos tratamientos disponibles eran inyectables autoadministrados, interferones y acetato de glatiramer, fármacos con eficacia modesta y múltiples efectos secundarios. Varios de estos tratamientos, además, precisaban de administraciones frecuentes, con considerable impacto en la rutina de los pacientes, lo que se ha demostrado que se relacionaba con baja adherencia y disminuía su eficacia⁵. Por este motivo, se considera que la adherencia terapéutica es uno de los factores modificables más importantes en la efectividad de un tratamiento. En varios estudios se evidenció que la escasa adherencia se asocia a mayor morbilidad (incremento de hospitalizaciones y tasa de recaídas) y elevado coste en la atención médica⁶⁻⁹.

El grado de adherencia a los tratamientos con EM varía entre el 49 y el 93%, según la metodología empleada y la población analizada¹⁰⁻¹⁵.

En los últimos 10 años, además, se han comercializado fármacos orales más convenientes para los pacientes y con una eficacia en ocasiones mayor: fingolimod, dimetilfumarato y teriflunomida¹. Asimismo, aunque los nuevos tratamientos han demostrado mejores tasas de adherencia que los inyectables previos¹⁶⁻¹⁸, no están exentos de efectos adversos ni de problemas de tolerancia que pueden disminuir la adherencia de los pacientes a los mismos. Esto supone

una necesidad de nuevos conocimientos en relación con la epidemiología de la adherencia a estos nuevos tratamientos. Además, otros factores, como la edad, el género, la discapacidad, el tiempo de evolución de la enfermedad, el número de tratamientos previos, la polimedicación y la presencia de depresión o alteraciones psiquiátricas, influyen también en la adherencia, comprometiendo la eficacia de estos fármacos¹⁹⁻²².

El estudio actual pretende investigar el grado de adherencia a los diferentes fármacos utilizados en EM en nuestro centro, así como los factores que influyen en ella.

Material y métodos

Se analizaron los datos de dispensación y adherencia de tratamientos autoadministrados dispensados en la farmacia hospitalaria del Hospital Universitario de Fuenlabrada entre enero de 2004 y enero de 2022 y que se hubieran mantenido al menos 2 meses. Se incluyeron los siguientes tratamientos: interferón beta 1A intramuscular, interferón beta 1A subcutáneo pegilado, interferón beta 1B, acetato de glatiramer 20 y 40 mg/ml, teriflunomida, dimetilfumarato y fingolimod. Quedaron excluidos del estudio los tratamientos administrados por personal sanitario (vía intravenosa).

Se definió adherencia al tratamiento como: número de días cubiertos con la medicación dispensada / total de días desde el inicio al final del periodo de tratamiento. Se consideró inadherente el periodo en el que el paciente no tomaba > 80% de las dosis calculadas entre dispensaciones (es decir, se retrasaron al recoger su medicación), pacientes que dejaron de recoger su medicación y pacientes en los que consta en su historia clínica que no están tomando la medicación en el periodo de dispensación correspondiente pese a que

la recogieran puntualmente. Esta variable, independiente, se consideró dicotómica: adherencia sí o no. Este dato se obtuvo a través de los registros de dispensación del servicio de Farmacia y mediante la revisión de las historias clínicas electrónicas de todos los pacientes.

Las variables dependientes recogidas fueron: sexo, edad al inicio del periodo de tratamiento estudiado, tipo de EM, tratamientos y vía de administración, condición del tratamiento del estudio (*naïve* o *switch*), tratamientos previos, duración del tratamiento en días y semanas, brotes antes y durante el tratamiento, *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) al inicio y al final del tratamiento, variación de EDSS en el tratamiento, progresión (aumento de la EDSS de 1 o más puntos durante el tratamiento), presencia de deterioro cognitivo (puntuación mayor o igual a 1 en la subescala cognitiva de EDSS), diagnóstico concomitante de patología psiquiátrica que precisara medicación o terapia, número de fármacos al día (excluido el fármaco de estudio), polimedicación (cinco o más tratamientos además del estudiado) y consumo de alcohol u otros tóxicos.

Para una mayor consistencia de los datos, se analizaron solo los tratamientos que duraron más de dos meses.

Con todo ello, se confeccionó una base de datos en Excel, con cada uno de los tratamientos utilizados por los pacientes, su adherencia y las variables dependientes correspondientes anteriormente citadas ajustadas en cada momento a la situación del paciente.

Análisis estadístico

Los datos cualitativos se describen en forma de frecuencias absolutas y porcentajes, y los datos cuantitativos, mediante media, mediana y desviación estándar (DE) (mínimo, máximo).

Para la comparación entre los dos grupos de pacientes, las variables cualitativas se analizaron mediante el test de la chi-cuadrado o el test exacto de Fisher y las cuantitativas con la *t* de Student o con técnicas no paramétricas. Se tomó como nivel de significación estadística $\alpha = 0,05$. Para estudiar los factores que se asociaban a la no adherencia, se desarrolló un modelo de regresión logística multivariante por pasos. En dicho modelo se incluyeron las variables que, teniendo el suficiente número de casos, tenían en el análisis univariante una significación estadística menor o igual a 0,20. Los datos fueron incluidos de forma retrospectiva en una base de datos (Excel 2019, Microsoft Inc.) y analizados mediante el programa estadístico SPSS 28.0 (SPSS Inc.).

Resultados

Se obtuvieron datos de dispensación de un total de 549 tratamientos, pero, para el análisis, se eliminaron 3 por falta de datos. Los 546 tratamientos analizados correspondían a 295 pacientes.

En el momento de la primera observación, es decir, en el primer tratamiento recibido por un paciente, la edad media era de $36,9 \pm 9,8$, con una proporción de mujeres del 67,1% (198/295). En ese momento la proporción de *clinically isolated syndrome* (CIS) era del 7,8%²³, la de esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) del 80,3% (237) y la de esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP) del 11,9%

(35). La presencia de patología psiquiátrica era del 28,1% (83), la de pacientes polimedicados era del 8,8% (26) y el consumo de alcohol y tóxicos era del 4,7% (14). El deterioro cognitivo estaba presente en el 12,9% (38) de los pacientes. Y la adherencia en primer tratamiento fue del 85,4% (252/295). La EDSS media era de $2,29 \pm 1,39$. La duración media del primer tratamiento fue de $3,5 \pm 3,12$.

Las características de los tratamientos analizados (en los que están incluidos todos los tratamientos recibidos por los pacientes, incluyendo el primero recibido, se presentan en la [tabla 1](#) y se describen a continuación.

En la mayoría de los tratamientos los pacientes eran mujeres (69,2%) con una media de edad de $38,4 \pm 10,0$ años (rango 14-68). El 81% de los pacientes presentaban EMRR, frente al 14% de EMSP y tan solo un 4% de CIS. El EDSS de los pacientes con EMRR fue de $2,02 \pm 0,99$, mediana 2,0; el de los pacientes con EMSP era de $4,69 \pm 1,66$, mediana 4,75; respecto a los CIS, el EDSS fue de $1,58 \pm 0,66$, mediana 1,5. La mayoría de los tratamientos analizados eran inyectables (66%) y el porcentaje de primeros tratamientos frente a cambios era del 48% al 52%. La mayoría de los pacientes habían recibido más de un tratamiento (media 1,83). Respecto a la duración de los tratamientos, en las [tablas 1 y 2](#) consta la duración de los tratamientos en general y en adherentes y en no adherentes. Dichos resultados se han obtenido considerando la duración de los tratamientos analizados hasta el momento del cierre de la base de datos: la media de duración de los tratamientos fue de $3,32 \pm 2,6$. De estos tratamientos analizados (546), solo 396 (72,5%) tratamientos estaban finalizados, mientras que 150 (27,4%) tratamientos continuaban en el momento del análisis. Respecto a los tratamientos finalizados, la duración de los mismos fue de $3,01 \pm 2,5$. De ellos, cuando eran adherentes la duración fue de $2,82 \pm 2,34$, mientras que cuando no fueron adherentes la duración fue de $4,12 \pm 3,09$.

La tasa de brotes en el año previo a cada tratamiento fue de 0,78, y, durante el mismo, de 0,52. La media del EDSS previo fue de 2,46, frente a 2,81 al final de los tratamientos. En nuestra serie, el 15% de los pacientes presentaban deterioro cognitivo, y el 25%, patología psiquiátrica.

El 12,2% de los pacientes estaban polimedicados. La media de tratamientos fue de 1,97. En el 4,7% de los casos, durante los tratamientos de EM el paciente refirió consumo abusivo de alcohol o de otros tóxicos.

En los tratamientos analizados, la adherencia fue del 87,6% (479 tratamientos con cumplimiento superior al 80% frente a 68 con cumplimiento inferior).

Cuando se compararon las características de los pacientes durante periodos de tratamiento con adherencia frente a no adherencia ([tabla 2](#)) no se observaron diferencias significativas en cuanto a sexo (porcentaje de mujeres 70,3% vs 61,8, $p = 0,151$) ni a edad (38,6 vs 37,3, no significativo). Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la EDSS inicial (2,49 vs 2,77, $p = 0,06$), pero la EDSS final fue significativamente peor en los pacientes no adherentes que en los que habían cumplido adecuadamente su tratamiento (2,72 vs 3,49, $p < 0,001$). Al calcular la progresión como intervalo entre EDSS final-EDSS inicial se obtuvieron diferencias significativas: en adherentes la progresión fue $0,3 \pm 0,77$ y en no adherentes $0,72 \pm 0,95$, $p < 0,001$.

La tasa de brotes previa tampoco mostró diferencias significativas (0,77 frente a 0,87). Asimismo, los pacientes no

Tabla 1 Características de los pacientes y tratamientos analizados

	Pacientes, media, porcentaje/rango
Sexo (M/V)	378 (69,2%)/168 (30,8%)
Edad	38,4 (14-68)
Tipo de EM	
CIS	25 (4,6%)
EMRR	444 (81,2%)
EMSP	78 (14,3%)
Tratamientos	547
ITFβ1A IM	51 (9,3%)
ITFβ1A sc pegilado	27 (4,9%)
ITFβ1A sc Rebif	30 (5,5%)
ITFβ1B sc	80 (14,7%)
Glatiramero 20	79 (14,5%)
Glatiramero 40	92 (16,8%)
Fingolimod	39 (7,1%)
DMF	97 (17,7%)
Teriflunomida	51 (9,3%)
Vía de administración	
IM	54 (9,9%)
SC	305 (55,9%)
Oral	187 (34,2%)
Naïve/Switch	261 (47,8%)/285 (52,2%)
Media de tratamientos recibidos (incluido el del estudio)	1,83 (1-5)
Duración media del tratamiento	
Meses	40,5 (2,1-190,0)
Años	3,32 (0,17-15,62)
Brotos año previo	0,78 (0-4)
Brotos durante tratamiento	0,52 (0-4)
EDSS al inicio	2,46 (0-8)
EDSS al final	2,81 (0-8)
Deterioro cognitivo	45 (15,8%)
Patología psiquiátrica	71 (25,0%)
Nº fármacos/día	1,97 (0,12)
Pacientes polimedicados	67 (12,3%)
Consumo de alcohol y/o tóxicos	11 (3,9%)
Adherencia/No Adherencia	478 (87,5%)/68 (12,5%)

CIS: *clinically isolated syndrome*; DMF: dimetilfumarato; EDSS: escala de discapacidad de Kurtzke; EMRR: esclerosis múltiple remitente recurrente; EMSP: esclerosis múltiple secundariamente progresiva; IM: intramuscular; ITF: interferón; SC subcutáneo.

adherentes mostraron una media mayor de brotes durante el tratamiento (0,65) que los adherentes (0,51), aunque sin alcanzar significación estadística ($p=0,141$). En cuanto al tipo de EM, el porcentaje de EMSP entre los no adherentes fue mayor (22%) que entre los adherentes (13%), y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,049$).

El porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo fue significativamente mayor entre los pacientes no adherentes (41,2% vs 11,3%, $p<0,001$), y lo mismo ocurrió con la presencia de patología psiquiátrica (54,4% vs 26,9%, $p<0,001$). Los pacientes con EM y patología psiquiátrica presentaban: depresión (43/71), ansiedad (12/71), trastornos psicóticos (7/71), trastornos de conversión (5/71), trastorno bipolar (1/71) y otros trastornos (8/71).

También se observó un mayor número de pacientes polimedicados entre los pacientes no adherentes que entre los adherentes (22,1% vs 10,9%, $p=0,008$) y se obtuvo una diferencia significativa al contabilizar la media de tratamientos distintos del estudio (2,66 en no adherentes frente a 1,87 en

adherentes, $p=0,005$). El consumo de alcohol u otros tóxicos se correlacionó fuertemente con la mala adherencia (29,4% vs 1%, $p<0,001$). Los pacientes consumían alcohol (6/11), cocaína (3/11), cannabis (2/11) y opioides (1/11).

En cuanto a las características dependientes de los tratamientos, no hubo diferencias en cuanto a tratamiento *naïve* o *switch* (de cambio) ni en cuanto al número de tratamientos previos. La vía de administración sí mostró diferencias significativas. Así, entre los no adherentes, el porcentaje de fármacos subcutáneos fue significativamente mayor (75% vs 53%, $p=0,001$) y el de fármacos orales significativamente menor (11,8% vs 37,1%, $p<0,001$). No hubo diferencias en cuanto a tratamientos intramusculares (13,2% vs 9,4%, no significativo). En la [figura 1](#) se puede observar la reducción de la inadherencia conforme el uso de los fármacos orales se ha ido extendiendo.

Al realizar el análisis multivariante ([tabla 3](#)) se observó que el consumo de alcohol u otras drogas aumentaba hasta 22 veces el riesgo de no adherencia (odds ratio [OR] 22,83,

Tabla 2 Resultados

	Adherentes (n = 478)	No adherentes (n = 68)	p
Datos demográficos			
<i>Edad, media ± DE (rango); mediana</i>	38,58 ± 9,94 (54); 38	(37,28 ± 10,44 (45); 36; 50	ns
<i>Sexo femenino</i>	336/142	42/26	0,154
Características clínicas			
<i>EDSS inicial</i>	2,49 ± 1,39 (8); 2	2,77 ± 1,68 (7,5); 2,5	0,060
<i>EDSS final</i>	2,72 ± 1,65 (7,5); 2	3,49 ± 1,95 (8,09); 3,0	< 0,001
<i>Progresión (ΔEDSS)</i>	0,3 ± 0,77	0,72 ± 0,95	< 0,001
<i>Progresión (ΔEDSS ≥ 1)</i>	96 (20,1%)	24 (35,3%)	0,007
<i>Brotos año previo al tratamiento</i>	0,77 ± 0,65 (4); 1	0,87 ± 0,67 (3); 1	ns
<i>Brotos durante el tratamiento</i>	0,51 ± 0,72 (4); 0	0,65 ± 0,75 (3); 1	0,141
<i>Tipo de EM</i>			
EMRR	394 (82,3%)	50 (73,5%)	0,085
EMSP	63 (13,2%)	15 (22,1%)	0,049
CIS	22 (4,6%)	3 (4,4%)	ns
<i>Deterioro cognitivo</i>	54 (11,3%)	28 (41,2%)	< 0,001
<i>Patología psiquiátrica</i>	129 (26,9%)	37 (54,4%)	< 0,001
<i>Polimedicación</i>	52 (10,9%)	15 (22,1%)	0,008
<i>Número de fármacos al día</i>	1,87 ± 2,03 (12); 1	2,66 ± 2,88 (12); 2	0,005
<i>Consumo de alcohol o drogas</i>	5 (1%)	20 (29,4%)	< 0,001
Características de los tratamientos			
<i>Duración del tratamiento (años)</i>	3,19 ± 2,69 [15,56]; 2,45	4,22 ± 3,22 [12,92]; 3,301	0,004
<i>Naïve</i>	225 (47,0%)	36 (52,9%)	ns
<i>Switch</i>	254 (53,0%)	32 (47,1%)	ns
<i>Número de tratamiento EM</i>	1,86 ± 1,00 (4); 2	1,66 ± 0,84 (3); 1	0,127
<i>Tratamiento</i>			
IFNbeta1aIM	42 (82,4%)	9 (17,6%)	ns
IFNbeta1aSCple	23 (85,2%)	4 (14,8%)	ns
IFNbeta1aSCreb	24 (80%)	6 (20%)	ns
IFNbeta1bbetaf	65 (81,3%)	15 (18,8%)	ns
Glatiramero20	63 (79,7%)	16 (20,3%)	ns
Glatiramero40	82 (89,1%)	10 (10,9%)	ns
Teriflunomida	49 (96,1%)	2 (3,9)	ns
DMF	92 (94,8%)	5 (5,2%)	ns
Fingolimod	38 (97,4%)	1 (2,6%)	ns
<i>Vía de administración</i>			
Subcutánea	255 (53,2%)	51 (75,0%)	0,001
Intramuscular	45 (9,4%)	9 (13,2%)	ns
Oral	178 (37,1%)	8 (11,8%)	< 0,001

Tabla 3 Modelo de regresión logística multivariante por pasos de los factores asociados a la adherencia al tratamiento

	OR	IC 95%	p
Sexo	1,13	0,57-2,24	0,724
EDSS al inicio del tratamiento	1,63	1,07-2,49	0,023
EDSS al final del tratamiento	0,58	0,39-0,87	0,009
Progresión	1,2	0,582-2,46	0,63
Brotos durante tratamiento	1,10	0,69-1,73	0,694
Deterioro cognitivo	3,82	1,51-9,70	0,005
Patología psiquiátrica	1,56	0,75-3,24	0,233
Polimedicación	1,65	0,65-4,18	0,287
Consumo de alcohol o drogas	22,83	7,32-71,20	< 0,001
Duración del tratamiento	1,00	1,0-1,0	0,203
N.º de tratamiento EM	1,16	0,78-1,74	0,460
Vía oral	0,29	0,12-0,75	0,010
Tipo de EM (EMSP)	0,72	0,90-1,14	0,396

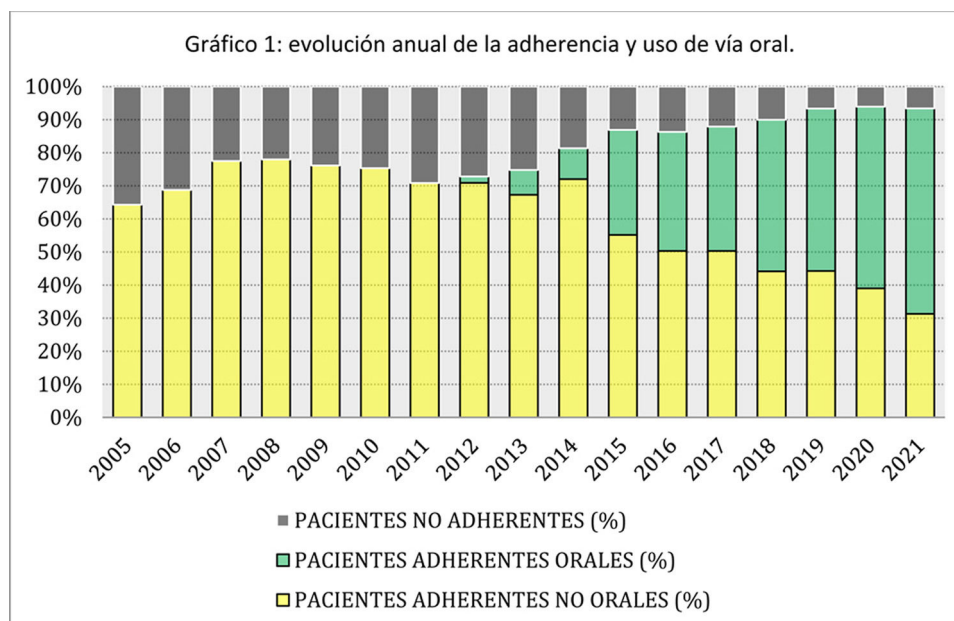


Figura 1 Evolución anual de la adherencia y uso de vía oral.

$p < 0,001$), la presencia de deterioro cognitivo hasta 3 veces (OR: 3,82, $p = 0,005$) y una EDSS mayor al inicio del tratamiento también aumentaba ligeramente el riesgo de no adherencia (OR: 1,63, $p = 0,023$). Por el contrario una mayor EDSS al final del tratamiento protegía frente a la no adherencia: OR: 0,58, $p = 0,009$. Sin embargo la variable progresión (sí o no), aunque se comportaba como un factor de protección, no resultó estadísticamente significativa (OR: 0,37, $p = 0,08$).

El uso de tratamientos por vía oral también mostró protección frente a la falta de adherencia: OR: 0,29, $p = 0,01$.

En el resto de factores, aunque no se alcanzó significación estadística, se observó un mayor riesgo de no cumplimiento en pacientes con patología psiquiátrica (OR: 1,56, $p = 0,23$) y con polimedicación (OR: 1,65, $p = 0,287$). En cuanto al tipo de EM, la EMRR también mostró datos de protección frente al incumplimiento, aunque no fueron estadísticamente significativos (OR: 0,32, $p = 0,078$).

Discusión

En nuestra población, los datos basales coinciden con la mayor parte de los estudios, con un predominio de mujeres (67,1%) y una edad media de 36,9 años. Más del 80% de los pacientes eran EMRR, con un porcentaje muy bajo de CIS que además baja con el tiempo de estudio, lo que resulta lógico por el marco temporal de la serie (2004 a 2021); además, los criterios diagnósticos han variado, de forma que la mayoría de los pacientes con un brote único, a partir de 2017, en base a sus características de RM y estudio de bandas oligoclonales, alcanzan el diagnóstico de EM. Más de la mitad (52%) de los tratamientos suministrados eran cambios, y los pacientes habían recibido una media de 2 tratamientos. Esto se explica por la creciente disponibilidad de terapias para la EM, lo que ha hecho que, en los últimos años, los pacientes cambien de

tratamiento con frecuencia, atendiendo no solo a criterios de eficacia, sino también de conveniencia para el paciente. Sin embargo, debido al amplio tiempo registrado en el estudio, la mayoría de los tratamientos analizados (66%) eran inyectables, aunque en los últimos años la mayor parte de los tratamientos iniciados eran orales y muchos pacientes cambiaron a estos últimos por comodidad y por mejor tolerancia general.

En nuestra serie, la tasa de adherencia es muy alta (87,6%), mayor de lo esperado en la población general pero en línea con algunos estudios en EM^{10,13}, aunque superior a la mayoría¹⁴. Pensamos que esta alta tasa se debe a que se trata de una serie homogénea de pacientes tratados en un mismo centro, donde además se dispone de un servicio de Farmacia Clínica con consultas presenciales que supervisan la dispensación de las medicaciones de forma personal y controlan los fallos de adherencia. También se ha instaurado un servicio de dispensación a domicilio para aquellos pacientes que lo precisen. Sin embargo, las diferencias en la adherencia observadas pueden ser debidas también a los diferentes métodos de recogida de datos empleados. En nuestro estudio hemos intentado generar un perfil de paciente inadherente, sin contar con los efectos adversos causados por los tratamientos, y para ello no hemos analizado aquellos tratamientos cuya duración fue menor a dos meses.

En cuanto a los factores que influyen en el cumplimiento, a diferencia de otros estudios que muestran una mayor adherencia en varones que en mujeres^{9,13,15}, en nuestra serie hemos observado lo contrario (adherencia del 88,9% en mujeres y del 84,5% en hombres), si bien las diferencias no alcanzaron significación estadística. Tampoco hemos observado que la edad influya en la adherencia, aunque algunos estudios previos indicaron que los pacientes más jóvenes tenían mayor riesgo de mal cumplimiento^{9,13,15}. Asimismo, la presencia de brotes en el año previo al inicio del tratamiento no mostró diferencias entre los grupos.

Las EDSS iniciales eran ligeramente superiores en el grupo de inadherentes ($2,49 \pm 1,39$ en adherentes vs $2,77 \pm 1,68$ en inadherentes). Las EDSS finales y las variaciones de EDSS durante el tratamiento mostraron diferencias significativas, observándose la EDSS mucho más elevada en pacientes inadherentes que en adherentes ($2,72 \pm 1,65$ vs $3,49 \pm 1,95$) y también mayores diferencias de EDSS desde el inicio al fin del tratamiento, por lo que podemos relacionar la mala adherencia con peor evolución. Sin embargo, también es posible que los pacientes que están progresando y que presentan mayor EDSS al final del tratamiento sean más adherentes, como resulta del análisis multivariante. Nuestra interpretación es que si el paciente es inadherente puede empeorar más que el paciente adherente, pero la relación contraria no está demostrada; es decir: el paciente que está progresando no es más probable que sea inadherente.

Respecto a la duración de los tratamientos, puede ser considerada algo baja (unos 3 años; tablas 1 y 2), observándose que la duración de los tratamientos adherentes fue menor a los no adherentes. Pensamos que en este resultado puede haber influido el que se hayan contabilizado tratamientos puente en situaciones especiales por embarazo o por comorbilidades. En estas circunstancias, los tratamientos fueron más breves que la media y ocurrieron en pacientes adherentes.

En contra de lo observado en otros estudios¹⁰, nuestros pacientes no tuvieron mayor riesgo de no adherencia en caso de cambio de tratamiento que aquellos que mantuvieron el tratamiento inicial. Tampoco la media de tratamientos previos se relacionó con peor cumplimiento. La duración del tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes no adherentes que en los adherentes, algo de nuevo descrito previamente en otras series¹⁰, aunque de difícil explicación clínica.

En cuanto a la forma clínica de la enfermedad, los pacientes con EMSP mostraron tendencia a peor adherencia, que sin embargo no se pudo confirmar en el análisis multivariante, al contrario que en otros estudios^{16,17}. Esto puede ser explicado por la baja eficacia de los tratamientos en esta forma de enfermedad, además de la percepción por parte del paciente de falta de eficacia del tratamiento¹⁸ y los efectos adversos de los fármacos utilizados en la época de dichos estudios. Pensamos que nuestro resultado, de falta de significación en cuanto al tipo de EMSP y la inadherencia al compararlo con otras variables, está influido por el uso desde 2012 de fármacos orales.

La presencia de deterioro cognitivo se correlacionó fuertemente con el mal cumplimiento en nuestra población. En el estudio multivariante, presentar síntomas cognitivos multiplicó casi por 4 el riesgo de no adherencia. Esto se ha observado en la mayoría de los estudios que lo han analizado¹⁴. En algunos estudios prospectivos los pacientes relataron el «olvido de dosis» como la principal causa de la falta de dosis administradas¹⁹. Además, dado que la mayoría de los tratamientos analizados eran inyectables, los problemas cognitivos pueden lógicamente ocasionar errores en la manipulación de las plumas y aparatos utilizados para la administración de los fármacos. Las comorbilidades psiquiátricas fueron otro factor que se relacionó de forma significativa con mala adherencia en nuestro estudio. Un estudio prospectivo de 2010 demostró que los pacientes con trastorno del ánimo y ansiedad tienen un riesgo hasta cinco

veces mayor de no cumplir adecuadamente sus terapias²⁰, y esto mismo se ha observado en estudios retrospectivos observacionales similares al nuestro^{16,19}.

La presencia de polimedicación también se ha relacionado con mal cumplimiento en nuestra serie, siendo el número de otros tratamientos concomitantes significativamente mayor en los no adherentes (2,66) que en los adherentes (1,87). De nuevo este hecho ya había sido descrito en otros estudios²⁰⁻²², y puede explicarse por la complejidad del esquema de tratamiento y por la multiplicación de efectos secundarios esperable en pacientes con consumo de múltiples medicamentos, lo que puede llevar a desistir de administrarse alguno de ellos.

La vía de administración se ha descrito como factor determinante de la adherencia en múltiples estudios recientes que se han realizado cuando ya estaban disponibles fármacos orales^{13,14,21,23}, siendo los fármacos inyectables los que se relacionan con peor cumplimiento; en algunas series, hasta un 50% menor¹³. En nuestro estudio, el cumplimiento de las medicaciones orales fue significativamente mejor, algo esperable, puesto que se relacionan con una mayor conveniencia y satisfacción del paciente, factores que, cuando son analizados de forma prospectiva, favorecen la adherencia¹⁰. En nuestro estudio no se observaron diferencias entre las diversas vías de administración de los inyectables, aun cuando las formulaciones subcutáneas tienen una frecuencia de administración mayor que las intramusculares, y en varias series esa mayor frecuencia se relaciona con mayor olvido de dosis^{13,23}. De cualquier forma, dado el tiempo analizado, hemos observado una disminución de la inadherencia progresiva conforme el uso de fármacos orales se ha ido ampliando en detrimento de los inyectables.

En cuanto al consumo perjudicial de alcohol u otras sustancias tóxicas, se relacionó fuertemente con un mal cumplimiento. De los pacientes no adherentes, un porcentaje muy elevado (29%) relataron abuso de estas sustancias. Más del 90% de estos pacientes eran varones y se encontraban recibiendo terapias inyectables. Tras el análisis multivariante, el consumo abusivo de tóxicos, incluido el alcohol, incrementa más de 20 veces el riesgo de no cumplir adecuadamente con el tratamiento. Un estudio anterior también encontró que el consumo abusivo de alcohol aumentaba hasta 14 veces el riesgo de perder múltiples dosis²², pero no hemos encontrado ninguna otra serie que explore la influencia de otros tóxicos en la adherencia a los tratamientos de la EM. Este es un hallazgo relevante, puesto que el uso de sustancias tóxicas es mayor en la población joven, como los pacientes de EM, y en muchas ocasiones este hecho no va a ser expuesto de forma espontánea por el paciente. Dada la alta correlación con la falta de adherencia, puede constituir un elemento muy importante para el control de la enfermedad.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones: no hemos analizado los efectos adversos de los tratamientos estudiados ni los motivos individuales de cambio de tratamiento. Además, tampoco hemos estudiado la adherencia a tratamientos intravenosos o de reciente utilización, como ponesimod, ozanimod u ofatumumab. Por otro lado, se trata de un estudio retrospectivo, y no ha sido posible cuantificar algunas de las variables analizadas; por ejemplo, no hemos cuantificado el consumo de alcohol, como sí se hace en otro estudio²².

Sin embargo, dado el largo periodo analizado, podemos concluir que factores como EDSS elevados, deterioro cognitivo y consumo de tóxicos tienen una mayor riesgo de presentar problemas de adherencia terapéutica. Lamentablemente, estos problemas seguirán presentes en el futuro, pese a los avances farmacológicos. Por ello, pensamos que el trabajo multidisciplinar y el apoyo psicosocial son muy relevantes en el cuidado de estos pacientes.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer la ayuda prestada por Pedro Fernández de Córdoba Cascales en el manejo informático de los datos y a Eva Alfonso Corzo por su contribución en la elaboración de gráficas y tablas.

Bibliografía

- Koltuniuk A, Rosińczuk J. Adherence to disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1557–66.
- National Clinical Guideline Centre (UK). Multiple Sclerosis: Management of Multiple Sclerosis in Primary and Secondary Care. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); October 2014.
- Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26:1816–21.
- Piehl F. Current and emerging disease-modulatory therapies and treatment targets for multiple sclerosis. *J Int Med*. 2021;289:771–91.
- Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, Chan A, Tankersley MA. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: A non-experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Investig*. 2010;30:89–100.
- Schulman BA. Active patient orientation and outcomes in hypertensive treatment: Application of a socio-organizational perspective. *Med Care*. 1979;17:267–80.
- Gold L, Suh K, Schepman P, Damal K, Hansen RN. Healthcare costs and resource utilization in patients with multiple sclerosis relapses treated with H.P. Acthar Gel®. *Adv Ther*. 2016;33:1279–92.
- Stratos K, McGarragle K, Thistle J, Vyas MV, Lee L. Non-compliance with disease modifying therapies in patients with multiple sclerosis: A qualitative analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;41:102016.
- Morillo Verdugo R, Ramírez Herráiz E, Fernández del Olmo R, Roig Bonet M, García MV. Adherence to disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis in Spain. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:261–72.
- Saiz A, Mora S, Blanco J, Investigadores del estudio COMPLIANCE. Cumplimiento terapéutico con terapias modificadoras de la enfermedad de primera línea en pacientes con esclerosis múltiple. *Estudio COMPLIANCE. Neurología*. 2015;30:214–22.
- World Health Organization. Innovative Care for Chronic Conditions: Building Blocks for Action: Global Reports. Geneva, Switzerland: WHO; 2003 [consultado Jun 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/chp/knowledge/publications/iccrcreport/en/>.
- Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson J, Kamat S. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv Ther*. 2011;28:51–61.
- Lahdenperä S, Soilu-Hänninen M, Kuusisto HM, Atula S, Junnila J, Berglund A. Medication adherence/persistence among patients with active multiple sclerosis in Finland. *Acta Neurol Scand*. 2020;142:605–12.
- Washington F, Langdon D. Factors affecting adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: Systematic review. *J Neurol*. 2022;269:1861–72, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-021-10850-w>.
- Higuera L, Carlin CS, Anderson S. Adherence to disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22:1394–401.
- Vicente Iturbe C, Ara Callizo JR, Huarte Lacunza R, Navarro Aznárez H, Serrano Mislata N, Rabanaque Hernández MJ. Discontinuation and adherence a largo plazo en la terapia con interferón beta en pacientes con esclerosis múltiple. *Farm Hosp*. 2012;36:77–83.
- Pozzilli C, Schweikert B, Ecarri U, Oentrich W, BetaPlus Study Group. Supportive strategies to improve adherence to IFN beta-1b in multiple sclerosis — Results of the BetaPlus observational cohort study. *J Neurol Sci*. 2011;307:120–6.
- O'Rourke KE, Hutchinson M. Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: An analysis of stopping patterns. *Mult Scler*. 2005;11:46–50.
- Arroyo E, Grau C, Ramo-Tello C, Parra J, Sánchez-Soliño O, GAP Study Group. Adherence to disease-modifying therapies in Spanish patients with relapsing multiple sclerosis: Two-year interim results of the global adherence project. *Eur Neurol*. 2011;65:59–67.
- Bruce JM, Hancock LM, Arnett P, Lynch S. Treatment adherence in multiple sclerosis: Association with emotional status, personality, and cognition. *J Behav Med*. 2010;33:219–27.
- Zanga G, Drzewicki E, Tagliani P, Smietniansky M, Esnaola y Rojas MM, Caruso D. Predictors of adherence and persistence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *TherAdv Neurol Disord*. 2021;14:1–11.
- Tremlett H, van der Mei I, Pittas F, Blizzard L, Paley G, Dwyer T, et al. Adherence to the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: Contrasting factors affect stopping drug and missing doses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17:565–76.
- Sánchez Martínez I, Cerdán Sánchez M, López Román J, Inieta Martínez F, Carreón-Guarnizo E, Meca Lallana JE, et al. Possible influence of the route of treatment administration on treatment adherence in patients with multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2020;42:e87–99.