



Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



ORIGINAL

Discontinuación y adherencia a largo plazo en la terapia con interferón beta en pacientes con esclerosis múltiple[☆]

C. Vicente Iturbe^{a,*}, J.R. Ara Callizo^b, R. Huarte Lacunza^a, H. Navarro Aznárez^a, N. Serrano Mislata^a y M.J. Rabanaque Hernández^c

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), Zaragoza, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), Zaragoza, España

^c Departamento de Salud Pública y Medicina Preventiva de la Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

Recibido el 19 de abril de 2010; aceptado el 29 de diciembre de 2010

Disponible en Internet el 5 de agosto de 2011

PALABRAS CLAVE

Adherencia;
Esclerosis múltiple;
Interferón-beta;
Discontinuación;
Cumplimiento

Resumen

Objetivo: Estudiar la frecuencia de discontinuación y el grado de adherencia en la primera línea de tratamiento con interferón beta (INFβ) en pacientes con esclerosis múltiple (EM), identificando sus causas y factores asociados.

Método: Estudio observacional retrospectivo que incluyó pacientes con EM clínicamente definida en tratamiento con INFβ durante el año 2001 en el área de pacientes externos de un servicio de farmacia hospitalaria. Se realizó un seguimiento desde el inicio del tratamiento hasta finales del año 2006. Las fuentes de datos utilizadas fueron la base de datos informatizada del área de pacientes externos, la historia clínica y los protocolos de solicitud de inicio y seguimiento de tratamiento para la EM. Se recopiló información sobre las características basales del paciente, tratamiento y continuidad del mismo.

Resultados: Se incluyeron 131 pacientes, a los que se les realizó un seguimiento medio de $7,4 \pm 2,6$ años. El 64,1% fueron tratados con un solo fármaco durante todo el estudio. A los 2 años del inicio de la terapia con INFβ habían discontinuado la terapia el 9,9%, a los 5 años el 41,2% y a los 8 años y medio el 58,7%. Se mantenían más tiempo en tratamiento los hombres, pacientes con EM recurrente-remitente y tratados con INFβ1a-im, si bien solo fue significativo en los pacientes con 10 años o menos de evolución de la enfermedad al inicio del tratamiento. Las causas mayoritarias de discontinuación fueron la falta de efectividad (38,8%) y la aparición de efectos adversos (32,8%). Los pacientes adherentes discontinuaron menos el tratamiento (55,8 vs 75%).

Conclusiones: La continuidad a largo plazo en el tratamiento de la EM se ve reducida principalmente por la falta de efectividad y los efectos adversos. Una aproximación a la perspectiva del paciente puede ayudar a identificar aquellos con mayor riesgo de falta de adherencia para ayudar a optimizar la terapia.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆] Resultados parciales aceptados como comunicación formato póster en el 52 Congreso Nacional de SEFH Tenerife 2007.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cvicente@salud.aragon.es (C. Vicente Iturbe).

KEYWORDS

Adherence;
Multiple sclerosis;
Interferon beta;
Discontinuation;
Compliance

Discontinuation and long-term adherence to beta interferon therapy in patients with multiple sclerosis

Abstract

Objective: To determine discontinuation rate and degree of adherence to first-line treatment with interferon-beta (INF β) in patients with multiple sclerosis (MS), identifying causes and associated factors.

Material and Method: A retrospective observational study that included patients with MS treated with INF β during 2001. The patients were followed-up from the beginning of treatment until the end of 2006. The data sources used were a computer database compiled in the outpatients' area, medical records and application protocols for beginning and monitoring treatment for MS. Patient characteristics at baseline, treatment and continuity were included in the information collected.

Results: The study included 131 patients. Mean follow-up was 74 ± 26 years. 641% of the patients were treated with only one drug during the study. At 2 years follow-up 99% of patients had discontinued INF β therapy and at 5 years 412% had done so. Men, patients with relapsing-remitting MS and those treated with INF β 1a i.m. continued treatment for a longer period, but this was statistically significant only in patients with 10 years or less of disease progression at the beginning of therapy. Main causes of discontinuation were lack of efficacy (388%) and adverse effects (328%). Compliant patients presented lower discontinuation rates (558% vs. 75%).

Conclusions: treatment of MS patients with INF β is discontinued mainly due to lack of efficacy and adverse effects. Greater understanding of patients' views can help to identify those at greatest risk of lack of adherence, thereby helping to improve treatment.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica y potencialmente discapacitante para la que no existe tratamiento curativo. El curso impredecible de la misma, el incierto beneficio terapéutico de los fármacos inmunomoduladores, los efectos adversos y la necesidad de terapias sintomáticas adicionales hacen que conseguir una buena adherencia a los tratamientos modificadores de la enfermedad sea complejo y suponga todo un reto^{1,2}.

La OMS ha reconocido que la adherencia al tratamiento es un aspecto de gran importancia en las enfermedades crónicas, dentro de las que podríamos encuadrar la EM, y cita la no adherencia como uno de los factores que contribuyen de manera más importante a la disminución de la eficacia de los tratamientos³.

El término adherencia incluye tres subcategorías distintas: aceptación, persistencia y cumplimiento⁴. Los pacientes inicialmente deben aceptar la necesidad del tratamiento. En muchos casos, tras el diagnóstico, los pacientes con EM no experimentan otra recaída o un signo o síntoma significativo durante meses o años, lo que dificulta que acepten la necesidad de tratamiento habitual. La persistencia supone tomar la medicación a lo largo de todo el tiempo indicado. El cumplimiento incluye seguir las instrucciones de la prescripción, tomando la medicación en el tiempo correcto, a la dosis correcta y en el día correcto. El no cumplimiento es común en los pacientes con EM porque muchos veces olvidan una dosis o no se la administran deliberadamente⁵.

Los métodos de medición de la adherencia en el contexto de un ensayo clínico son diferentes a los utilizados en la práctica clínica, por tanto, es importante considerar que el

nivel de adherencia al tratamiento obtenido en los ensayos clínicos, generalmente elevado, no será necesariamente el mismo en la práctica clínica asistencial, en la que en torno a un tercio de los pacientes admite no ser adherente con frecuencia⁴. La investigación de la OMS, a la vez que muchos otros estudios⁴⁻⁹ revelan que la falta de adherencia es un determinante complejo que se ve influenciado por factores relacionados con el paciente, con el tratamiento y con el sistema sanitario y equipo asistencial.

En la mayoría de estudios realizados en pacientes con EM, los factores que se han perfilado como más influyentes en el mantenimiento del tratamiento inmunomodulador son: percepción por el paciente de falta de eficacia, alta puntuación en la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) los primeros años de tratamiento, efectos secundarios de la enfermedad e incluso el sexo⁹⁻¹². En torno al 50% de los pacientes que suspenden el tratamiento lo hacen durante los primeros 2 años¹³. Un seguimiento cercano de estos pacientes durante la etapa de inicio del tratamiento sería útil para tratar de evitar un abandono temprano de la terapia.

Actualmente están disponibles para el tratamiento de la EM tres tipos de interferón beta (INF β); dos de ellos de administración subcutánea (s.c.) y otro de administración intramuscular (i.m.). La principal diferencia entre ellos, además de la unidad de dosis, es la pauta posológica que, además de la administración en días alternos (INF β -1b), a tres veces por semana (INF β -1a s.c.) o semanal (INF β -1a i.m.).

El objetivo de este estudio es analizar la incidencia de discontinuación y el grado de adherencia en la primera línea de tratamiento con INF β en pacientes con EM, identificando sus causas y factores asociados.

Material y método

Pacientes

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con EM clínicamente definida, en tratamiento con IFN β , prescrito por el Servicio de Neurología de un hospital de tercer nivel, a los que se les dispensó medicación desde el área de pacientes externos del Servicio de Farmacia durante el año 2001 (periodo 1/1/2001 al 31/12/2001). Se les realizó un seguimiento desde el inicio del tratamiento con IFN β hasta el 31/12/2006.

Método

Estudio observacional retrospectivo en el que se analizó la incidencia de discontinuación y el grado de adherencia al tratamiento con IFN β en pacientes con EM clínicamente definida, describiendo sus causas y posibles factores asociados.

Se entiende por discontinuación el cese en el tratamiento por indicación o acuerdo con el médico, ya sea temporal, permanente o con cambio a otra línea de tratamiento. Se consideró que los pacientes pasaban a otra línea de tratamiento cuando cambiaban de pauta de IFN β a otro, sin considerar cambio la secuenciación de las diferentes dosis de IFN β -1a s.c.

Se define la adherencia como el grado en el que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas por los profesionales sanitarios³. Mientras que el cumplimiento solo refleja el grado en que el paciente sigue las recomendaciones del médico/profesional sanitario, la adherencia considera además la aceptación de las mismas y el acuerdo por parte del paciente. En este estudio se analizó la adherencia única y permanente desde la perspectiva del cumplimiento, ya que no se realizaron cuestionarios validados al paciente que nos permitieran valorar el grado de aceptación o acuerdo de este respecto a su tratamiento inmunomodulador. El grado de adherencia se estudió mediante un método indirecto basado en el análisis del número de unidades de fármaco retiradas del Servicio de Farmacia Hospitalaria y las que corresponderían según la pauta de cada IFN β , obteniéndose un porcentaje de adherencia. Se consideró pacientes adherentes a aquellos cuyo porcentaje total era mayor o igual al 95%.

El estudio se restringió al análisis de la primera línea de tratamiento inmunomodulador.

Las variables recogidas se clasifican en: *a*) variables demográficas asociadas al paciente: sexo y edad; *b*) características de los pacientes al inicio del tratamiento con IFN β : forma evolutiva de la EM, puntuación en la escala EDSS y años de evolución de la enfermedad, y *c*) variables relacionadas con el tratamiento: líneas de tratamiento recibidas, tipo de IFN β utilizado como primera línea, tiempo en tratamiento, porcentaje de discontinuación del tratamiento y causas que lo producen, uso de medicación concomitante para la EM y grado de cumplimiento de la base.

Los datos se seleccionaron a partir de la base de datos informatizada del área de Farmacia de pacientes externos. Los datos clínicos y de evolución del tratamiento se obtuvieron de la revisión de historias clínicas y de los protocolos

de solicitud de inicio y seguimiento de tratamiento para la EM, que exigía antes de las transferencias sanitarias a la comunidad autónoma, el Comité Asesor para la EM de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. En dichos protocolos de solicitud era necesaria la aceptación del tratamiento por parte del paciente, mediante la firma de un consentimiento informado.

Análisis de datos

La discontinuación se analizó de forma global y en función de posibles factores asociados: sexo, forma evolutiva de la enfermedad, años de evolución de la misma al inicio del tratamiento y tipo de fármaco recibido.

El porcentaje de adherencia se calculó, según el método indirecto ya descrito, y se analizó la influencia en el mismo de factores tales como sexo, edad al inicio del tratamiento, forma evolutiva de la enfermedad, efectos adversos o tipo de IFN β .

Tratamiento estadístico

La discontinuación de la primera línea de tratamiento se describió utilizando el método de Kaplan Meier. Se realizó un modelo de regresión logística, para identificar posibles factores asociados a la discontinuación, tomando como variable dependiente la discontinuación del tratamiento y como variables independientes: sexo, forma evolutiva de la EM, tiempo de evolución de la enfermedad y tipo de IFN β utilizado. La información se analizó con el programa SPSS versión 14.0.

Resultados

Se incluyeron 131 pacientes, a los que se les realizó un seguimiento medio de $7,4 \pm 2,6$ años, con una mediana de 7 y un rango de 5 meses a 11 años. Sus características basales se muestran en la [tabla 1](#). El 64,1% de los pacientes (84) fueron tratados con un solo fármaco inmunomodulador durante todo el estudio, mientras que el 35,9% restante (47) estuvieron en tratamiento con más de uno. De estos últimos, el 53,2% (25) recibieron una segunda línea de tratamiento durante el seguimiento, disminuyendo el número de pacientes que requirieron una tercera (34%, 16) e incluso una cuarta línea (12,8%, 6).

La duración media de la terapia fue disminuyendo conforme se avanzaba en líneas de tratamiento, así la duración media de la primera línea fue de 66,9 meses (DE 36,2), para la segunda 41,5 meses (DE 31,9) y para la tercera 27,4 meses (DE 27,4).

A los 2 años del inicio del tratamiento habían discontinuado la terapia el 9,9%, a los 3 años el 24,4% de los pacientes, a los 5 años el 41,2% y a los 8 años y medio el 58,7%.

Según el método de Kaplan-Meier los hombres permanecieron más tiempo en tratamiento que las mujeres (mediana 104 vs 61 meses) al igual que los pacientes con EM recurrente-remitente (RR) frente a los que presentaban una forma progresiva (mediana 73 vs 62 meses) ([figs. 1-2](#)). Según el tipo de IFN β , los pacientes con IFN β -1a im permanecían

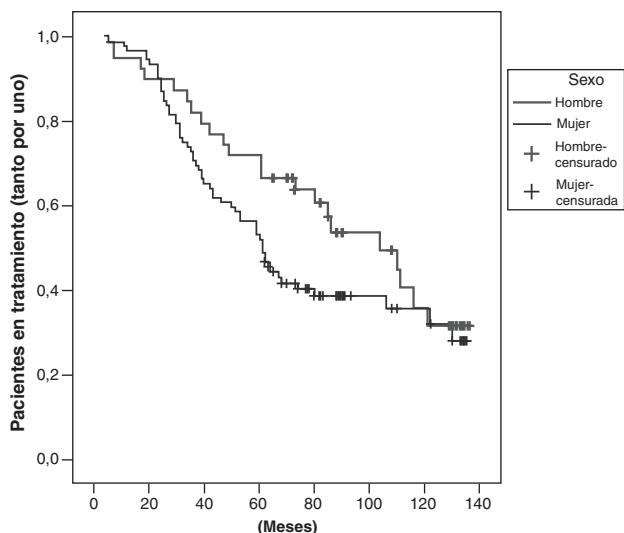
Tabla 1 Características basales de los pacientes

Sexo	
Hombre	39 (29,8%)
Mujer	92 (70,2%)
Forma evolutiva de la enfermedad	
recurrente-remite	112 (85,5%)
secundaria-progresiva	19 (14,5%)
EDSS al inicio tratamiento	
0-3,5	101 (77,1%)
4 a 6	26 (19,8%)
> 6,5	4 (3,1%)
Edad al inicio del tratamiento	
Media ± DE	38,3 ± 9,8
Rango	17 a 66 años
Años de evolución de EM inicio tratamiento	
Mediana (IC95%)	2 (2,9-4,2)
Rango	0 a 19 años
Tipo de IFNβ primera línea de tratamiento	
IFNβ-1a i.m.	21 (16,0%)
IFNβ-1b	96 (73,3%)
IFNβ-1a s.c.	14 (10,7%)

N = 131. DE: desviación estándar; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; EM: esclerosis múltiple; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IFNβ-1a i.m.: interferón beta-1a intramuscular; IFNβ-1a s.c.: interferón beta-1a subcutáneo; IFNβ-1b: interferón beta-1b.

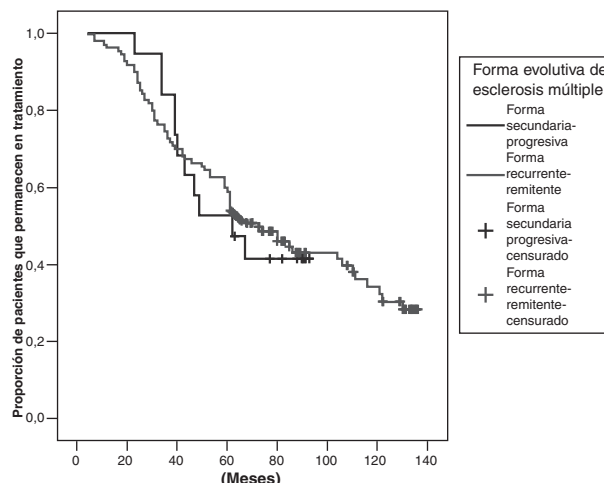
más tiempo en tratamiento (mediana 93 meses) frente a los tratados con IFNβ-1b (mediana 67 meses) y los tratados con IFNβ-1a s.c. (mediana 42 meses) (fig. 3).

Sin embargo, la diferencia solo fue estadísticamente significativa en aquellos pacientes que en el momento de inicio del tratamiento llevaban 10 años o menos de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico frente a los pacientes



Hombres n=39 y mujeres n=92. (p=0,070)

Figura 1 Durabilidad de la primera línea de tratamiento en función del sexo.



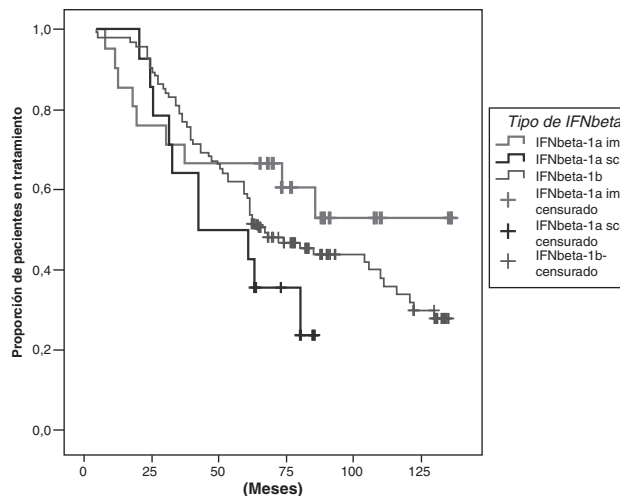
Forma secundaria progresiva de la EM n=19 y forma recurrente-remite n=112. (p=0,883)

Figura 2 Durabilidad de la primera línea de tratamiento según la forma evolutiva de esclerosis múltiple.

con más de 10 años de evolución (mediana 74 vs 34 meses) (p = 0,023) (fig. 4).

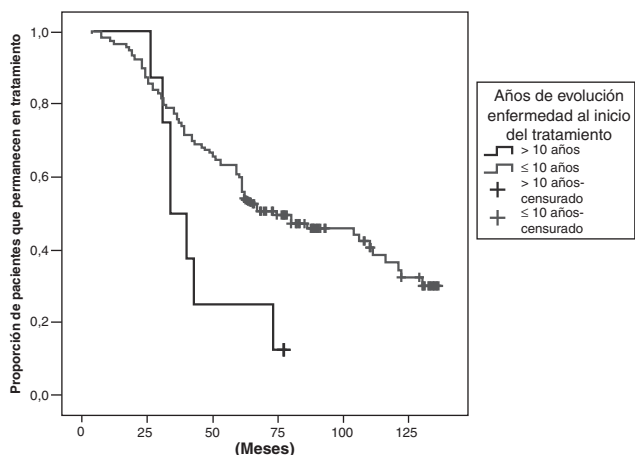
En el análisis de regresión logística se obtuvo que la probabilidad de abandono de la terapia era un 21,8% mayor en las mujeres, un 78,5% mayor en los pacientes con EM secundaria progresiva, un 85% mayor en aquellos pacientes que llevaban más de 10 años de evolución de la enfermedad al inicio de la terapia y en los tratados con IFNβ-1a s.c. Si bien no se halló significación estadística (tabla 2).

Al estudiar las causas de discontinuación de la primera línea de tratamiento inmunomodulador la más frecuente, en un 38,8% de los casos, fue la falta de efectividad, que engloba un incremento de la discapacidad por progresión de la escala EDSS y/o una falta de disminución de la actividad valorada por el número de recaídas. Fue seguida por la aparición de efectos adversos en un 32,8% de los pacientes. La tercera causa en frecuencia fue la programación de



Pacientes en tratamiento con IFNβ-1a im n=21, IFNβ-1b n=96, IFNβ-1a sc n=14. (p=0,246)

Figura 3 Durabilidad de la primera línea de tratamiento según el tipo de interferón beta.

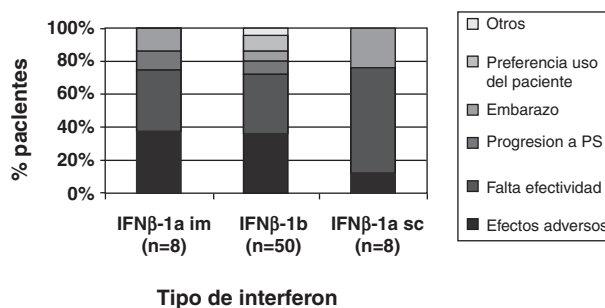


Pacientes con >10 años de evolución de la enfermedad n=12, pacientes con <=10 años de evolución de la enfermedad n=119. (p=0,023)

Figura 4 Durabilidad de la primera línea de tratamiento según los años de evolución de la enfermedad al inicio del mismo.

embarazo (9%). Atendiendo al tipo de IFNβ utilizado, se encontró que para el IFNβ-1b y el IFNβ-1a im las principales causas de discontinuación del tratamiento fueron la aparición de efectos adversos y la falta de efectividad en igual proporción, mientras que en el IFNβ-1a sc se debió más frecuentemente a una falta de efectividad, mayoritariamente al no verse disminuido el número de brotes (fig. 5)

El 77,3% de los pacientes estuvieron en tratamiento con otra medicación al iniciar el IFNβ, tratándose mayoritariamente del inmunosupresor azatioprina y/o fármacos dirigidos a paliar los síntomas derivados de la esclerosis múltiple, como antiespásticos, anticolinérgicos para la disfunción urinaria, antiinflamatorios para el dolor, antidepresivos, hipnóticos, etc. El 66,7% de estos pacientes discontinuaron el tratamiento inmunomodulador frente al 44,8% de los que no llevaban medicación concomitante (p = 0,033). El número medio de fármacos concomitantes fue



8 pacientes suspendieron la primera línea de tratamiento con IFNβ-1a im, 50 pacientes con IFNβ-1b y 8 pacientes con IFNβ-1a sc

Figura 5 Causas de discontinuación de la primera línea de tratamiento.

ligera mayor en el grupo de pacientes que discontinuaron el tratamiento (3,39 ± 2,15 vs 2,59 ± 1,58 fármacos), si bien no resultó estadísticamente significativo (p = 0,067).

El 72,5% de los pacientes se mostraron adherentes al tratamiento inmunomodulador. De ellos el 55,8% discontinuaron el tratamiento frente al 75% de los pacientes no adherentes (p = 0,044). El grado de adherencia no mostró diferencias estadísticamente significativas en función del sexo, edad al inicio del tratamiento, aparición de efectos adversos o tipo de IFNβ. Si bien el 81% de los pacientes tratados con IFNβ-1a im fueron adherentes al tratamiento frente al 72,6% con IFNβ-1b y al 64,3% con IFNβ-1a s.c. Los pacientes con forma secundaria-progresiva se mostraron más adherentes que los que presentaban la forma recurrente-remitente (87,5 vs 71,2%) (p = 0,029).

Discusión

El mantenimiento del tratamiento farmacológico y su correcto seguimiento por parte del paciente, especialmente en enfermedades de larga evolución como es el caso de la EM, constituye un reto en la práctica asistencial diaria. Al tratarse de una patología crónica es importante estudiar la discontinuación y la adherencia del tratamiento a medida que evoluciona la enfermedad, ya que pudiera verse influida negativamente por el curso irreversible y discapacitante de la EM. Por esta razón, merece la pena destacar el prolongado seguimiento medio de los pacientes en este estudio, si se compara con el tiempo recogido en la mayoría de estudios que valoran los patrones de discontinuación de la terapia, superando los 49 meses del estudio de O'Rourke y Hutchinson¹⁶ y los 50,4 meses del estudio de Portaccio et al.¹⁷, entre otros, siendo más similar a los 8 años de seguimiento realizados en el estudio de Rio et al.¹⁸.

A la hora de valorar los resultados hay que considerar que el análisis de la incidencia de discontinuación mediante Kaplan-Meier presenta una serie de limitaciones, ya que el seguimiento de todos los pacientes se realiza desde el inicio del tratamiento con IFNβ, sin embargo, la incorporación al estudio no es simultánea sino paulatina, de forma que el tiempo de seguimiento es el mismo para todos los pacientes, de igual forma que también disminuye conforme avanzamos en líneas de tratamiento.

Tras más de 7 años de seguimiento en nuestro estudio, el porcentaje de pacientes que mantenían el mismo

Tabla 2 Regresión logística binaria

Variable	OR	IC95% OR	
		Inferior	Superior
Sexo			
Mujer	1,218	0,544	2,728
Forma evolutiva			
Secundaria progresiva	1,785	0,596	5,347
Fármaco			
IFNβ-1a s.c.	1		
IFNβ-1a i.m.	0,263	0,060	1,154
IFNβ-1b	0,736	0,208	2,605
Años de evolución de la enfermedad			
0-10 años	0,153	0,016	1,418
CONSTANTE	7,749		

IC95%: intervalo de confianza del 95%; IFNβ-1a i.m.: interferón beta-1a intramuscular; IFNβ-1a s.c.: interferón beta-1a subcutáneo; IFNβ-1b: interferón beta-1b; OR: *odds ratio*. R Nagelkerke = 0,081.

tratamiento fue similar al recogido en otros estudios con un periodo de seguimiento de 3 años¹³.

Al analizar comparativamente el patrón de discontinuación al tratamiento con IFN β de los pacientes de nuestro estudio con los datos recogidos en la bibliografía parece existir un distinto comportamiento en el perfil de discontinuación. Al segundo año de iniciar la terapia los datos obtenidos son coincidentes, próximos al 10% de los pacientes¹⁸, sin embargo, en nuestro estudio el porcentaje de discontinuaciones es más del doble al tercer año y continúa ascendiendo de forma mantenida superando el 40% a los 5 años. En otros estudios publicados, aunque el número de pacientes que interrumpieron el tratamiento también aumenta con el tiempo, lo hace de forma menos marcada, situándose por ejemplo en el 28% a los 5 años¹⁶ e incluso cercano al 17% a los 8 años¹⁶. Los datos obtenidos son más similares a los recogidos en el estudio de Portaccio et al.¹⁷, en el cual el 46% de los pacientes interrumpieron la terapia tras un seguimiento medio de más de cuatro años.

Según los datos disponibles en la bibliografía las mujeres presentan mayor tendencia a discontinuar antes de la terapia inmunomoduladora que los hombres^{8,13}, obteniéndose los mismos resultados en nuestro estudio, con una mediana de supervivencia de la primera línea de tratamiento para los hombres que casi duplica la correspondiente a las mujeres, si bien no resultó estadísticamente significativo, posiblemente por el número de pacientes estudiados. Otras características de la enfermedad, tales como la forma secundaria-progresiva y mayor tiempo de evolución de la EM (> 10 años), se han asociado a abandonos tempranos de la terapia^{8,13,16,18} coincidiendo con los datos obtenidos.

Al analizar la incidencia de discontinuación en función del tipo de IFN β utilizado los pacientes en tratamiento con IFN β -1a im permanecían más tiempo en tratamiento, seguidos de IFN β -1a sc cuya mediana es la mitad de la que presentan los tratados con IFN β -1a im. En la bibliografía este interferón (IFN β -1a im) se ha asociado con la permanencia de más tiempo en tratamiento¹⁹.

Las causas más frecuentes de discontinuación del tratamiento coincidieron con lo recogido en otros estudios^{9,16,17,20,21}, siendo la falta de efectividad considerada por el clínico y la aparición de efectos adversos las mayoritarias. La percepción de falta de eficacia por parte del paciente es otra de las causas más documentadas en la literatura científica pero en este estudio por su carácter retrospectivo, no se pudo valorar.

Aunque la medición de la adherencia al tratamiento inmunomodulador es necesaria si se quiere optimizar el manejo terapéutico de la enfermedad, y se dispone de diversas herramientas para valorarla, la mayoría de ellas la sobreestiman y son métodos que a menudo requieren ser complementados con otros, no existiendo el método ideal de medida de la adherencia. Esto supone en la práctica diaria una deficiencia en la identificación de los pacientes no adherentes, perdiéndose la oportunidad de poder intervenir en la mejora de la misma. Uno de los instrumentos utilizados en la medición de la adherencia son las bases de datos de farmacia, que han constituido un elemento clave en la valoración de la adherencia en este estudio¹⁴.

Considerando que el término *adherencia* incluye tres subcategorías, el análisis de la misma que se ha realizado se ha

centrado fundamentalmente en el grado de cumplimiento. El método utilizado para valorar el nivel de cumplimiento presenta una serie de limitaciones, principalmente porque supone que toda la medicación recogida en el Servicio de Farmacia es administrada correctamente. Esto, en algunas ocasiones, no se corresponde con la realidad, proporcionando una estimación del grado de cumplimiento superior al real, lo que debe tenerse en cuenta al comparar los resultados obtenidos con los de otros estudios que valoran adherencia^{5,15}, en los que los datos se obtienen a partir de entrevistas y cuestionarios validados realizados a los pacientes. En el estudio que se presenta no se pudieron realizar entrevistas al ser un análisis de carácter retrospectivo.

Es necesario analizar con precaución el grado de cumplimiento obtenido en los pacientes antes de compararlo con los datos de otros estudios, ya que es muy importante tener en cuenta el método utilizado en cada uno para valorar el grado de cumplimiento. El porcentaje de pacientes cumplidores obtenido es muy similar a los resultados del estudio GAP¹⁵, que se sitúan en un 75%, si bien la consideración de cumplidor o no cambia, considerando en dicho estudio no cumplidor a aquel paciente que olvida alguna dosis, siendo mucho más exigente que el utilizado en nuestro caso. A pesar de ello no constituye un método ideal, ya que valora al mismo nivel el olvido de una dosis de un IFN β de administración semanal que uno de administración en días alternos.

Un elevado porcentaje de pacientes para cada tipo de IFN β resultaron cumplidores, no encontrándose diferencias significativas entre ellos, si bien, el IFN β -1a im presentó un porcentaje ligeramente mayor que el resto, lo que podría explicarse por la menor frecuencia en la administración del fármaco, en este caso semanal, mientras que los otros dos tipos de IFN β se aplican días alternos o 3 veces por semana, lo que supone el cumplimiento por parte del paciente. El IFN β -1b fue el segundo que presentó mayor porcentaje de cumplimiento, lo que contrasta con los datos recogidos en el estudio de Treadaway⁵, que lo sitúa en último lugar con una tasa de adherencia 1,6 veces menor que la obtenida para IFN β -1a im, que es el que presenta una tasa de adherencia significativamente mayor en la bibliografía^{5,15}. Al tratarse de un estudio retrospectivo no se pudieron valorar las causas que llevaron al no cumplimiento de la terapia, ya que hubiera sido necesario realizar encuestas validadas a los pacientes.

Al considerar conjuntamente el grado de cumplimiento y la discontinuación del tratamiento se observó que los pacientes no cumplidores discontinuaban en mayor proporción. La causa última de dicha discontinuación no sería la falta de efectividad, sino la falta de adherencia al tratamiento que ha supuesto un menor efecto farmacológico. Entre las limitaciones de este estudio, además del aspecto ya mencionado del método de medida de la adherencia, hay que añadir que incluye un número de pacientes relativamente bajo en dos de los grupos de tratamiento. Este hecho impide tener potencial para obtener resultados estadísticamente significativos en algunas comparaciones. Por otro lado al tratarse de un estudio retrospectivo no se pudo valorar el grado de aceptación del tratamiento inmunomodulador por parte del paciente, aspecto de relevante importancia para conseguir una adecuada adherencia.

Este estudio podría completarse con una investigación más centrada en la percepción del paciente, utilizando cuestionarios de calidad de vida. Así se podría valorar cómo el paciente percibe y se ve afectado por la enfermedad, por las terapias administradas y sus posibles complicaciones, conociendo sus expectativas y los motivos que le llevan a la discontinuación de los tratamientos en su caso.

A pesar de las posibles limitaciones, las fuentes utilizadas aportan información recopilada de forma sistemática y rigurosa lo que ha permitido un mayor conocimiento de los factores que pueden afectar tanto a la adherencia como a la discontinuación del tratamiento.

Es necesario que todos los profesionales sanitarios que participan en el cuidado de estos pacientes trabajen de forma coordinada integrando un equipo multidisciplinar que fomente esfuerzos innovadores e intervenciones para mejorar la adherencia. Una monitorización mantenida y continuada en el marco de una atención farmacéutica a este tipo de pacientes supondrá una mayor experiencia acumulada y además las citas periódicas conducen a una definición más exacta del problema.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Holland N, Wiesel P, Cavallo P, Edwards C, Halper J, Kalb R, et al. Adherence to disease-modifying therapy in multiple sclerosis: Part I. *Rehabil Nurs*. 2001;26:172-6.
- Holland N, Wiesel P, Cavallo P, Edwards C, Halper J, Kalb R, et al. Adherence to disease-modifying therapy in multiple sclerosis: Part II. *Rehabil Nurs*. 2001;26:221-6.
- WHO. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Ginebra 2003.
- Costello K, Kennedy P, Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *Medscape J Med*. 2008;10:225-30.
- Treadaway K. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *J Neurol*. 2009;256:568-76.
- Frohman EM, Stüve O, Havrdova E, Corboy J, Achiron A, Zivadinov R. Therapeutic considerations for disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2005;62:1519-30.
- Ross AP. Tolerability, adherence and patient outcomes. *Neurology*. 2008;71 Suppl3:S21-3.
- Hutchinson M. Treatment adherence: What is the best that can be achieved? *Int MSJ*. 2005;12:73.
- Daugherty KK, Butler JS, Mattingly M, Ryan M. Factors leading patients to discontinue multiple sclerosis therapies. *J Am Pharm Assoc*. 2005;45:371-5.
- Mohr DC, Goodkin DE, Masuoka L, Dick LP, Russo D, Eckhardt J, et al. Treatment adherence and patient retention in the first year of a Phase-III clinical trial for the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1999;5:192-7.
- Gurtubay IG, Morales G, Gállego J, Martín E, Maraví E. Tolerancia al interferón beta-1b en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente después de más de un año de tratamiento [Internet]. [consultado 27 marz 2007]. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol21/n1/orig1a.html>.
- Clerico M, Barbero P, Contessa G, Ferrero C, Durelli L. Adherence to interferon-beta treatment and results of therapy switching. *J Neurol Sci*. 2007;259:104-8.
- Tremlett H, Oger J. Adherence from across the pond: Six years of experience with beta-interferons for multiple sclerosis. *Pharm J*. 2003;271:649-53.
- Nogués X, Sorli ML, Villar J. Instrumentos de medida de adherencia al tratamiento. *An Med Interna*. 2007;24:138-41.
- Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo Tello C, Patti F, Fontoura P, et al., for the GAP Study Group. The Global Adherence Project (GAP) - a multicentre observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis. In: 22nd Congress of the European Committee for treatment and research in multiple sclerosis. Madrid: European Committee for treatment and research in multiple sclerosis (ECTRIMS); 2006.
- O'Rourke KE, Hutchinson M. Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns. *Mult Scler*. 2005;11:46-50.
- Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2008;59 3-4:131-5.
- Rio J, Porcel J, Tellez N, Sanchez-Betancourt A, Tintore M, Arevalo MJ, et al. Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11:306-9.
- Sandberg-Wollheim M, Bever C, Carter J, Färkkilä M, Hurwitz B, Lapierre Y, et al., for the EVIDENCE Study Group. Comparative tolerance of IFN beta-1a regimens in patients with relapsing multiple sclerosis The EVIDENCE study. *J Neurol*. 2005;252:8-13.
- Twook S, Nippert I, Scherer P, Haas J, Pöhlau D, Kugler J. Immunomodulating drugs in multiple sclerosis: compliance, satisfaction and adverse events evaluation in a German multiple sclerosis population. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:1209-15.
- Mohr DC, Likosky W, Boudewyn AC, Marietta P, Dwyer P, Van der Wende J, et al. Side effect profile and adherence in the treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1a. *Mult Scler*. 1998;4:487-9.