



Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



ORIGINAL

Adherencia subóptima al tratamiento en la esclerosis múltiple

R. Santolaya Perrín^{a,*}, M. Fernández-Pacheco García Valdecasas^a, L. Arteche Eguizabal^b,
I. Gema Pérez Pérez^c, N. Muñoz Muñoz^d, O. Ibarra Barrueta^e y G. Callejón Callejón^f

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital Virgen del Camino, Pamplona, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital Santa María del Rosell, Cartagena, Murcia, España

^d Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^e Servicio de Farmacia, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakano, Vizcaya, España

^f Servicio de Farmacia, Hospital Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

Recibido el 8 de septiembre de 2010; aceptado el 16 de febrero de 2011

Disponible en Internet el 28 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple;
Interferón beta 1-a;
Interferón beta 1-b;
Acetato de
glatirámero;
Adherencia
terapéutica

KEYWORDS

Multiple sclerosis;
Interferon beta-1a;
Interferon beta-1b;
Glatiramer acetate;
Treatment adherence

Resumen

Objetivo: Conocer la adherencia al tratamiento con interferón beta y acetato de glatirámico de pacientes con esclerosis múltiple, así como el porcentaje de discontinuación y sus causas.
Método: Estudio observacional, longitudinal prospectivo y multicéntrico de ámbito nacional en el que se seleccionaron pacientes con esclerosis múltiple que acudieron a los servicios de farmacia hospitalarios para recoger medicación. La variable principal de valoración fue el porcentaje de adherencia durante un año, medido como la relación entre las dosis de fármaco dispensadas y las necesarias. Secundariamente se midieron las discontinuaciones de tratamiento y sus causas.

Resultados: Se incluyeron, durante un periodo de seis meses, 543 pacientes en 39 servicios de farmacia. El tiempo medio de exposición a los fármacos durante el estudio fue de 312 días y la adherencia media en ese periodo del 61,5% (IC 95%: 59,4-63,5). De los 543 participantes en el estudio, 34 (6,26%) discontinuaron el tratamiento, en la mayoría de los casos por criterio médico.

Conclusiones: La adherencia terapéutica durante un año en los pacientes con esclerosis múltiple ha sido inferior a la óptima. Es necesario analizar las causas y establecer medidas correctoras.

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

Adherence to treatment in multiple sclerosis

Abstract

Objective: To find out if patients with multiple sclerosis adhere to treatment with beta interferons and glatiramer acetate, the percentage of withdrawal and its causes.

Methods: Observational, longitudinal, prospective, national, multicentre study which selected multiple sclerosis patients who attended the hospital pharmacy department to collect their

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: msantolaya.hupa@salud.madrid.org (R. Santolaya Perrín).

medication. The main variable was the adherence percentage during a year, measured as the relationship between the dose of the dispensed and necessary drug. Treatment withdrawals and their causes were then measured.

Results: Over a six-month period, 543 patients from 39 pharmacy departments were included. The average time exposed to the drugs during the study period was 312 days and the average adherence in this period was 61.5% (95% CI: 59.4-63.5). Thirty-four (6.26%) of the 543 study participants withdrew treatment, which for most cases was decided by the doctor.

Conclusions: Multiple sclerosis patients' treatment adherence during a period of one year has been lower than the ideal. The causes should therefore be analysed and corrective measures established.

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

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria, degenerativa y progresiva, cuya característica fundamental es la pérdida de mielina. Es considerada una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central que ocurre tras un estímulo medioambiental en sujetos genéticamente susceptibles¹.

Los pacientes presentan una sintomatología muy variada dependiendo del tipo de enfermedad, de la localización de las lesiones y del estado evolutivo. Existen varias formas de evolución. La esclerosis múltiple remitente-recidivante (EMRR) cursa con síntomas que aparecen en brotes, con una frecuencia variable (como media 1-2 al año) y la discapacidad de los síntomas es infrecuente. El 65-80% de los pacientes tienen inicialmente EMRR. La EM puede ser también primaria progresiva (EMPP) o secundaria progresiva (EMSP), forma, esta última, hacia la que evolucionan numerosos pacientes que inicialmente tienen EMRR^{2,3}.

Por el momento no se dispone de un tratamiento curativo de la enfermedad. Los tratamientos están orientados a modificar la evolución natural de la afección con fármacos modificadores de la enfermedad (FME) o a paliar la sintomatología para conseguir una mejor calidad de vida. En el grupo de los FME se encuentran tanto los interferones beta como el acetato de glatirámico⁴. Estos fármacos han demostrado disminuir el número de brotes y el tiempo libre de recaída, siendo el coste de adquisición de los mismos elevado. El coste medio por paciente de un tratamiento completo (de por vida o hasta suspensión) se sitúa entre 1.243.906 € y 1.987.153 €, aunque se ha estimado que el tratamiento produce costes adicionales solo hasta el quinto año de terapia ya que a partir de ese momento el coste del tratamiento se compensa por los ahorros que se producen como consecuencia de sus efectos terapéuticos^{5,6}.

Por otro lado, la falta de adherencia de los pacientes con tratamientos crónicos es una realidad bien documentada. Este hecho contribuye a la disminución de la efectividad y eficiencia de los tratamientos. Se han identificado múltiples barreras de afectan a la adherencia terapéutica, algunas de las cuales, como la toxicidad a los fármacos o la no percepción de un beneficio inmediato, pudieran estar presentes en el paciente con EM, a pesar de que en el momento de la realización de este estudio no se encontraron publicaciones

abordando este problema. Otros factores como la gratuidad del tratamiento o la atención mayoritaria a los pacientes en consultas especializadas podrían favorecerla⁷.

El objetivo de este estudio es conocer la adherencia al tratamiento con interferón beta y acetato de glatirámico de los pacientes con EM y, de forma secundaria, determinar el porcentaje de discontinuaciones de tratamiento y sus causas.

Método

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, en el que se seleccionaron consecutivamente todos los pacientes con EM que dieron su consentimiento para acudir a los servicios de farmacia hospitalaria para recoger el siguiente medicamento: interferón beta 1-b subcutáneo (IFN beta 1-b SC), interferón beta 1-a intramuscular (IFN beta 1-a IM), interferón beta 1-a subcutáneo (IFN beta 1-a SC) y acetato de glatirámico subcutáneo. Los pacientes podían iniciar el tratamiento en el momento de inclusión en el estudio o haberlo iniciado previamente. El periodo de inclusión fue de seis meses (entre junio y diciembre de 2006) y el tiempo de seguimiento de los pacientes de un año (hasta diciembre de 2007). Participaron en el estudio todos los servicios del territorio nacional que dispensaban medicación a pacientes con EM y que firmaron el compromiso de investigación.

En la primera visita, el farmacéutico, tras la solicitud del consentimiento informado y a través de la entrevista al paciente o la revisión de la historia clínica, recogió datos de filiación y sociodemográficos del paciente, caracterización de la patología (estadio de la enfermedad y fecha de diagnóstico), tratamiento farmacológico actual y previos, pauta y cantidad de medicación remanente en casa y número de unidades dispensadas.

En las visitas de seguimiento, que coincidían con las visitas de recogida de medicación, se recogió la fecha, las reacciones adversas referidas por el paciente desde la visita anterior, los brotes (con y sin hospitalización), las causas de discontinuación de tratamiento, la medicación remanente en el caso de que se produjera un cambio de tratamiento, el medicamento dispensado y la cantidad.

En la hoja de cierre se registraron los pacientes que habían abandonado el tratamiento y la causa.

El registro de los datos se realizó en una plataforma informática, mediante ordenadores de bolsillo (PDA).

Variables de valoración

La variable principal de valoración fue el porcentaje de adherencia para cada fármaco entre la visita inicial y la visita en la que se realizó la última dispensación. Se calculó teniendo en cuenta las dosis dispensadas (excluyendo las dispensadas antes y después de estas fechas) y el tiempo transcurrido. Se utilizó la siguiente fórmula:

$$\% \text{ adherencia} = (\text{dosis de fármaco dispensadas} / \text{dosis necesarias}) \times 100$$

Las dosis necesarias se definieron con el número teórico promedio de administraciones al día según las condiciones autorizadas para cada uno de los productos (0,14 para IFN beta 1-a IM, 0,5 para IFN beta 1-b SC, 0,43 para IFN beta 1-a SC y 1 para acetato de glatirámico) multiplicado por el tiempo de seguimiento (fecha de la última dispensación menos fecha de la visita inicial) menos el número de unidades de fármaco remanentes en casa registrado en la visita inicial.

Las dosis de fármaco dispensadas se definieron como el número total de unidades proporcionadas descontando las entregadas en la última dispensación.

En el caso de que se produjera un cambio de tratamiento, para el cálculo de la adherencia se descontaron de las dosis dispensadas, las dosis remanentes, y el tiempo de exposición se calculó con la fecha de la primera dispensación del nuevo fármaco prescrito y la fecha de la visita de inicio.

Para el cálculo de la media, las adherencias superiores al 100% (dato resultante de adelantos en la recogida de medicación ya que las visitas no estaban programadas) se consideraron como adherencia 100%.

Otras variables secundarias medidas fueron:

- Porcentaje de discontinuaciones de tratamiento respecto al total de pacientes incluidos en el estudio. Se consideraron los cambios y las interrupciones de tratamiento programado o no.
- Causas de discontinuación: criterio médico, exitus, planificación de embarazo o confirmación del mismo, no posibilidad de contactar o causa desconocida. Esta información se recogió por entrevista a paciente (o cuidador en el caso de exitus).

Para el análisis de datos se empleó el paquete software SAS (v.9.1). Se realizó la estadística descriptiva. Se calcularon las frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas. Se realizaron dos tipos de análisis: uno en la población total y otro análisis de sensibilidad eliminando todos los pacientes cuyo grado de adherencia obtenido resultara inferior a dos veces la desviación típica.

Tamaño muestral

Dado que, en el momento de realización de estudio, no existían referencias en la literatura sobre el porcentaje de adherencia a los tratamientos estudiados, se eligió la situación más desfavorable, asumir un 50%. Para la obtención de un intervalo de confianza para la proporción del 95%, con una precisión mínima del 5%, se estimó necesaria la inclusión de 385 pacientes.

Resultados

En el estudio participaron 39 servicios de farmacia de toda la geografía española. La mayoría de los centros reclutaron entre 12 y 15 pacientes aunque hubo dos servicios de farmacia que reclutaron un número superior, 26 y 22, y uno que reclutó 5 pacientes. Se incluyeron 543 pacientes de los cuales, al inicio, 175 recibían IFN beta 1-a SC, 165 IFN beta 1-b SC, 123 IFN beta 1-a IM y 80 acetato de glatirámico. Un 63,5% de los pacientes eran mujeres y la edad media fue de 39,2 años (IC 95%: 38,28-39,97). La mayoría de los pacientes, 74,2%, presentaron EMRR, el tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico hasta la inclusión en el estudio fue de 7,6 años (IC 95%: 7,12-8,11) y en el momento de iniciar el estudio llevaban una media de 325,4 días (IC 95%: 316,11-334,79) con el mismo fármaco. La mayoría de los pacientes (78,5%) no habían sufrido cambios de tratamiento antes del inicio del estudio.

En la [tabla 1](#) se muestran las características de los pacientes distribuidas por tratamiento.

El tiempo medio de exposición a los fármacos durante el estudio fue de 312,2 días (IC 95%: 302,26-322,15) y la adherencia media del 61,5% (IC 95%: 59,4-63,5), parecida en todos los grupos con intervalos de confianza solapables. De los 543 participantes en el estudio, 34 (6,26%) discontinuaron el tratamiento. En total, se produjeron 61 brotes durante el estudio. La distribución por medicamentos se recoge en la [tabla 2](#).

Las causas de discontinuación fueron diversas aunque la más frecuente fue el criterio médico (17 pacientes), y dentro de esta, la principal razón (47,05%) fue la falta de respuesta.

En el análisis de sensibilidad se observó una adherencia media algo mayor, 75% (IC 95%: 74,11-76,88), y también similar entre los grupos de tratamiento ([tabla 3](#)).

Discusión

La falta de una correcta adherencia a tratamientos crónicos es un problema sanitario de relevancia clínica y económica. Se estima, de forma global, que hasta la mitad de los pacientes en tratamiento crónico tiene una adherencia baja a los mismos⁸⁻¹¹. La magnitud y la importancia del problema es tal que la Organización Mundial de la Salud ha publicado unas guías dirigidas a clínicos, gestores y políticos con las diferentes estrategias para abordarlo¹².

La falta de adherencia terapéutica es una constante en las diferentes patologías crónicas en las que se ha medido. Así, en enfermos cardiovasculares que reciben la combinación de betabloqueantes, ácido acético salicílico e hipolipidemiantes se estima que es inferior al 40%¹³, en pacientes con esquizofrenia entre 50 y 60% según los estudios^{14,15} y en aquellos con trastorno bipolar del 35%¹⁶. En otros pacientes evaluados, como los diabéticos en tratamiento con insulina, se han obtenido resultados entre el 62-64%¹⁷. Estos datos son coherentes con los obtenidos en este estudio, en el que la adherencia media a los FME en pacientes con EM fue del 61,5%.

Estudios más recientes han evaluado la adherencia terapéutica a los FME obteniendo resultados superiores, entre el 72 y el 88%¹⁸⁻²⁰. Estos estudios tenían como variable principal medir las discontinuaciones de tratamiento, pero se

Tabla 1 Datos demográficos y de la enfermedad

	IFN beta 1-a IM (n = 123)	IFN beta 1-b (n = 165)	IFN beta 1-a SC (n = 175)	Acetato de glatirámero (n = 80)
Sexo (%)				
Hombre	32,5	46,7	35,4	23,75
Mujer	67,5	53,3	64,6	76,25
Edad (media; IC 95%)	38,6 (36,8-40,38)	41,7 (40,1-43,2)	37,6 (36,1-38,9)	38,1 (35,9-40,23)
Estadio de la enfermedad				
EMRR	71,5	72,1	76,6	77,5
EMSP	4,9	16,4	8	
NS/NC	23,6	11,5	15,4	22,5
Años transcurridos desde el diagnóstico (media [IC 95%])	8,7 (7,5-9,9)	8,38 (7,4-9,3)	6,5 (5,8-7,2)	6,9 (5,6-8,1)
Días con el tratamiento actual (media [IC 95%])	317,2 (294,9-39,5)	318,85 (302,6-335,1)	342 (326,03-357,97)	315,42 (292,13-338,7)
Tratamiento previo (%)				
IFN beta 1-a IM	0	5,5	14,9	8,8
IFN beta 1-b SC	9,8	0	5,7	13,8
IFN beta 1-a SC	3,3	3	10,9 ^a	13,8
Acetato de glatirámero	0,8	0	1,1	0
Ninguno	86,2	91,5%	67,4	63,8

EMRR: esclerosis múltiple remitente recidivante; EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva.

^a Hace referencia a pacientes que tomaban IFN beta 1-a SC a otra dosis.

Tabla 2 Adherencia, discontinuaciones de tratamiento y causas de discontinuación, número de brotes

	IFN beta 1-a IM (n = 123)	IFN beta 1-b SC (n = 165)	IFN beta 1-a SC (n = 175)	Acetato de glatirámero (n = 80)
Días de exposición (media)	312,3	310,7	325,5	287,2
Adherencia, % (IC 95%)	63,3 (58,8-67,7)	60,2 (56,5-63,9)	59,3 (55,6-63)	66 (61,2-70,7)
Nº de discontinuaciones de tratamiento (%)	6 (4,8%)	14 (8,5%)	9 (5,1%)	5 (6,2%)
Causas de discontinuación				
<i>Criterio médico</i>				
Falta de respuesta	1	4	2	1
Reacciones adversas	0	1	2	3
Otros motivos	0	0	3	0
Planificación/confirmación embarazo	2	1	0	0
Exitus	0	1	1	0
Causa desconocida	3	7	1	1
Nº de brotes (con y sin hospitalización)	17	13	16	15

Tabla 3 Grado de adherencia, análisis de sensibilidad

	IFN beta 1-a IM (n = 88)	IFN beta 1-b SC (n = 116)	IFN beta 1-a SC (n = 125)	Acetato de glatirámero (n = 66)
Días de exposición (media)	297,4	302,1	307	279,8
Adherencia, % (IC 95%)	76,8 (73,9-79,7)	74,5 (71,9-77,2)	74,8 (72,3-77,2)	76,9 (73,5-80,2)

trata de evaluaciones retrospectivas a partir de registros de dispensación de fármacos. En el presente estudio la recogida de datos fue prospectiva, evitando posibles sesgos propios de la medida de adherencia a través de registros de dispensación que no tiene en cuenta la medicación sobrante del paciente y tiende a sobreestimar la adherencia. Tampoco en los estudios referenciados consta si se descontaron los periodos de ingreso hospitalario o cómo se incorporaron al análisis de la media de adherencia los datos cuando esta era superior al 100%, propios de adelantos en la recogida de los fármacos. Todo ello ha podido contribuir a una sobreestimación de la adherencia terapéutica. En el presente estudio tampoco se tuvo en cuenta la medicación dispensada durante el ingreso, pero en muchos hospitales de nuestro entorno no se vuelve a dispensar el tratamiento si el paciente ingresa, por lo que la influencia de este sesgo puede ser menor. Por otro lado, el análisis de sensibilidad realizado puede contribuir a minimizar este problema. En este sentido es destacable el trabajo de Treadaway en el que se midió la adherencia a través de encuesta a los pacientes sobre su comportamiento con la medicación en las últimas cuatro semanas y obtuvo adherencias entre el 61-66%, más próximas a las del presente estudio²¹. Otro estudio reciente, observacional y prospectivo, obtuvo una adherencia del 75% medida a través de entrevista al paciente, pero es poco comparable al presente estudio porque categorizó a los pacientes en adherentes o no en lugar de hacer un cálculo medio²².

Como variable secundaria del estudio, se midió el porcentaje de pacientes que discontinuó el tratamiento, que se situó entre el 4,8 y el 8,5%. Estos datos son muy inferiores a los descritos en la literatura, entre el 26 y el 43%^{19,20,23,24}. Una de las razones que pueden explicar esta variabilidad es la diferente duración de los estudios. Otra posible causa es la definición de discontinuación. En los estudios retrospectivos la falta de recogida de tratamiento mayor de 60 o 90 días. En el presente estudio solo se consideró discontinuación pacientes en los que se registró de forma prospectiva que existía una intención de terminar con el tratamiento por parte del paciente o del médico, si bien en 12 casos no se registró correctamente la causa de ello. Por esta razón, las vacaciones terapéuticas no se contabilizaron como discontinuaciones ya que no se midieron específicamente. En el caso de que se produjeran pueden haber contribuido a disminuir la media de adherencia pero, también, a obtener porcentajes de discontinuación menores. Otra hipótesis que podría explicar la diferencia de abandonos respecto a otros trabajos es la propia idiosincrasia del sistema sanitario donde hay acceso universal a los tratamientos y donde a menudo existen unidades de apoyo que facilitan el manejo de la administración del fármaco. En este sentido, otro estudio unicéntrico realizado en España obtiene tasas de interrupciones del 17% en un periodo medio de seguimiento de 47 meses, dato más próximo al obtenido en este estudio multicéntrico²⁵.

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto el margen de mejora que existe para aumentar la efectividad del tratamiento en la EM. Steinberg et al.¹⁸ exploraron la relación entre la adherencia al tratamiento y el índice de recaídas y la utilización de recursos sanitarios y observaron un aumento significativo del riesgo de recidivas en pacientes con adherencia inferior al 85%. Cuando se clasificó a los

pacientes por tramos según el porcentaje de adherencia, se obtuvieron riesgos de recaída mayores con adherencias menores de 70, 65 y de 60% respecto a los adherentes con adherencias superiores al 85%. Por tanto, una adherencia media como la obtenida en este estudio debe ser motivo para la reflexión, por su repercusión clínica y económica. Lo inesperado de los resultados no hace posible explorar los factores que se correlacionan con esta falta de adherencia. Se requiere un análisis de las barreras que a nivel local han contribuido a ello, así como valorar la implantación, en aquellos centros en los que no exista, de estrategias individualizadas de atención farmacéutica en esta población.

Conflicto de intereses

El promotor de este estudio es la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y fue financiado por Merck-Serono.

Agradecimientos

A Teresa Requena Caturra, directora de investigación SEFH y a todos los investigadores que han participado en este estudio, que se presentan en el [Anexo A](#).

Anexo. Material suplementario

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.farma.2011.02.006](https://doi.org/10.1016/j.farma.2011.02.006).

Anexo 1.

Los siguientes investigadores (en orden alfabético) han participado en la realización de este estudio:

Abad Lecha, Encarna. Hospital Clínico de Valladolid; Alonso Herreros, José María. Hospital General Universitario Reina Sofía; Arroyo Domingo, Elena. Hospital General de Elda; Artech Eguizabal, Lorea. Hospital Virgen del Camino; Borrás Blasco, Joaquín. Hospital de Sagunto; Callejón Callejón, Gador. Hospital Nuestra Señora de Candelaria; De Miguel Cascón, Monike. Hospital de Cruces; Díez Martínez, Ana. Complejo Hospitalario de Albacete; Domínguez-Gil Hurlé, Alfonso. Hospital Universitario de Salamanca; Escoms Moreno, María del Carmen. Hospital Virgen de la Cinta; Farfán Sedano, Francisco José. Hospital de Fuenlabrada; Faus Soler, Teresa. Hospital Lluís Alcanyis; Fernández Ovies, José Manuel. Hospital Universitario Virgen de la Victoria; Fraga Fuentes, Dolores. Complejo Hospitalario La Mancha-Centro; Gallego Fernández, Carmen. Complejo Hospitalario Carlos Haya; García Reina, Lourdes. Hospital Insular Universitario de Las Palmas de Gran Canaria; Garriga Biosca, Rosa. Hospital Mutua de Terrassa; González Ponce, Celia María. Hospital Rafael Méndez; Huertas Fernandez, María José. Hospital Universitario Puerta del Mar; Ibarra Barrueta, Olatz. Hospital de Galdakao-Usansolo; Lorenzo Gimenez, Susana. Hospital de Móstoles; Martín Conde, Maite. Hospital Súnica i Provincial; Martínez Nieto, Concepción. Hospital Universitario La Princesa; Martínez Sánchez, Blanca. Hospital Dr. Josep Trueta; Martínez Sesmero, José Manuel. Hospital Virgen de la Salud; Montes Escalante, Inés María. Hospital

Universitario Nuestra Señora de Valme; Muñoz Muñoz, Nuria. Hospital Universitario Puerta del Mar; Navarro Ruiz, Andrés. Hospital de Elche; Ortiz de Urbina González, Juan José. Complejo Hospitalario de León; Pardo López, María Ángeles. Hospital Universitario de San Juan; Pérez Peiró, Carmen. Hospital Dr. Peset; Pérez Pérez, Inmaculada. Hospital Santa María del Rosell; Plaza Anierte, Joaquín. Hospital Morales Meseguer; Polache Vengud, Josefa. Hospital General Universitario de Alicante; Prada Lobato, Jesús María. Hospital Universitario Río Hortega; Roldan González, José Sebastián. Complejo Asistencial de Zamora; Sánchez Garre, María José. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; Sánchez Morcillo, José. Hospital Virgen de las Nieves; Santolaya Perrín, Rosario. Hospital Universitario Príncipe de Asturias; Serrano, Joaquín. Hospital Son Llatzer; Valenzuela Gámez, Juan Carlos. Complejo Hospitalario La Mancha-Centro.

Bibliografía

1. Compston A, Colas A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002;359:1221-31.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodríguez M, Weinstenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:938-52.
3. Weinstenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 1995;13:119-46.
4. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory recommendations in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol*. 2008;255:1449-63.
5. Rubio-Terrés C, Aristegui Ruiz I, Medina Redondo F, Izquierdo Ayuso G. Análisis coste utilidad del tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recidivante con acetato de glatirámico o interferón beta en España. *Farm Hosp*. 2003;27:159-65.
6. Medina-Redondo F, Herrera-Carranza J, Sanabria C, Navarro G, García-Moreno JL, Gamero-García MA, et al. Eficiencia y relación coste-utilidad del interferón beta en esclerosis múltiple en Andalucía. *Rev Neurol*. 2004;39:1-6.
7. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97.
8. Panel de expertos de Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y Grupo de Estudio del Sida (GESIDA). Mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Recomendaciones de la SPNS/SEFH/GESIDA. *Farm Hosp*. 2008;32:349-57.
9. Baroletti S, Dell'Orfano H. Medication adherence in cardiovascular disease. *Circulation*. 2010;121:1455-8.
10. Bozek A, Jarzab J. Adherence to asthma therapy in elderly patients. *J Asthma*. 2010;47:162-5.
11. Sabaté E. Adherence to long term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003 [consultado 27 Jul 2010]. Disponible en: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_introduction.pdf.
12. Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, Kramer JM, Hammill BG, DeLong ER, et al. Long term adherence to evidence-based secondary prevention in coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113:203-12.
13. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication non-adherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:892-909.
14. Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:1121-8.
15. Colom F, Vieta E, Martínez Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical factors associated with treatment non-compliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:549-55.
16. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1218-24.
17. Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, Chan A, Tankersley A. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis. A non-experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Invest*. 2010;30:89-100.
18. Reynolds MW, Stephen R, Seaman C, Rajagopalan K. Persistence and adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:663-74.
19. Lafata JE, Cerghet M, Dobie E, Schultz L, Tunceli K, Reuther J, et al. Measuring adherence and persistence to disease-modifying agents among patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Am Pharm Assoc*. 2008;48:752-7.
20. Treadaway K, Cutter G, Salter A, Lynch S, Simsarian J, Corboy J, et al. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *J Neurol*. 2009;256:568-76.
21. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, et al., Kieseier for the GAP Study Group. The global adherence project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18:69-77.
22. O'Rourke K, Hutchinson M. Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns. *Mult Scler*. 2005;11:46-50.
23. Ruggieri RM, Settipani N, Viviano L, Attanasio M, Giglia L, Almasio P, et al. Long term interferon beta treatment for multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2003;24:361-4.
24. Rio J, Porcel J, Téllez N, Sanchez-Betancourt A, Tintoré M, Arévalo MJ, et al. Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11:306-9.