



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE LOS  
PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Autor: Sara Alameda Aguado

Fecha: Junio 2020

Tutor: María del Carmen Moriel Sánchez

## **RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

#### **1. ¿Qué es la Esclerosis Múltiple?**

De la esclerosis múltiple o EM, sabemos que es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central, que provoca la desmielinización de las vainas de mielina de las neuronas y que produce inflamación. Actualmente, es la más prevalente de las enfermedades autoinmunes neurológicas; se caracteriza por la aparición de placas en diversas localizaciones del SNC, lesiones focales, constituidas por reacción glial, desmielinización e inflamación.

La patogenia de esta enfermedad en la actualidad no está del todo clara, sin embargo, sabemos que se produce una activación anómala del sistema inmune generando una respuesta inflamatoria, que produce daños selectivamente en el sistema nervioso central. Los linfocitos B y T están implicados en la respuesta, además de células de inmunidad innata, aunque no sabemos exactamente cuál es el antígeno frente al que se produce la inmunidad. El daño axonal, la gliosis, la desmielinización, son daños en el SNC ocasionados por la inflamación. El mayor grado de discapacidad se da cuando se produce el daño axonal, que es más común en las fases crónicas; mientras que al principio de la enfermedad lo más común es la desmielinización de las neuronas. Existen unos procesos de reparación, llamados de plasticidad cerebral y de neuroreparación, que en algunas ocasiones se pueden utilizar para subsanar el daño causado por la respuesta autoinmune. En otras ocasiones se pueden dar los procesos de remielinización, que suponen la generación de nuevos nodos, aunque incrementan la demanda de energía puesto que son más finos y cortos que los originales.

De la enfermedad también sabemos que es más frecuente en el sexo femenino que en el masculino, aunque cuando el enfermo es un hombre, la agresividad de la misma es mayor. Además, la edad en la que aparece la enfermedad oscila entre los 20-45 años, aunque puede darse también el origen en la infancia, pero en muy contadas ocasiones, también podría manifestarse en edades avanzadas.

#### **2. Manifestaciones**

En la mayoría de los pacientes el curso de la enfermedad es impredecible y variable. Las primeras manifestaciones se caracterizan por la presencia de episodios reversibles, brotes, o por el déficit neurológico dependiendo de la localización de las lesiones inflamatorias y la extensión de las mismas. El tipo de paciente que mayor deterioro progresivo presenta, acumulan la discapacidad de forma independiente de los brotes y lenta.

Algunos de los síntomas más frecuentes que podemos encontrar son: síndromes del tronco, síntomas sensitivos, neuritis óptica, mielitis transversa, dolor, signo de Lhermitte, alteración del equilibrio, deterioro cognitivo, fatiga, síntomas urinarios, disfunción sexual, síntomas gastrointestinales, intolerancia al calor, espasmos tónicos paroxísticos, síntomas poco frecuentes.

### 3. Formas de presentación:

Hay unos patrones que poseen un valor descriptivo y que son importantes a la hora de poner un tratamiento a la enfermedad y establecer un pronóstico. Estas son las formas de presentación posible de encontrarnos la enfermedad:

**Síndrome radiológico aislado:** se da en pacientes sin síntomas sugestivos de la enfermedad, se da cuando aparecen lesiones en la resonancia típicas de esclerosis.

**Síndrome clínico aislado:** se da en un alto porcentaje de los pacientes que presentan EM pues muchos de ellos debutan con un episodio de este tipo. Normalmente se produce una afectación del nervio óptico, en la médula espinal o en el tronco cerebral, que tendrá una resolución de forma parcial o total.

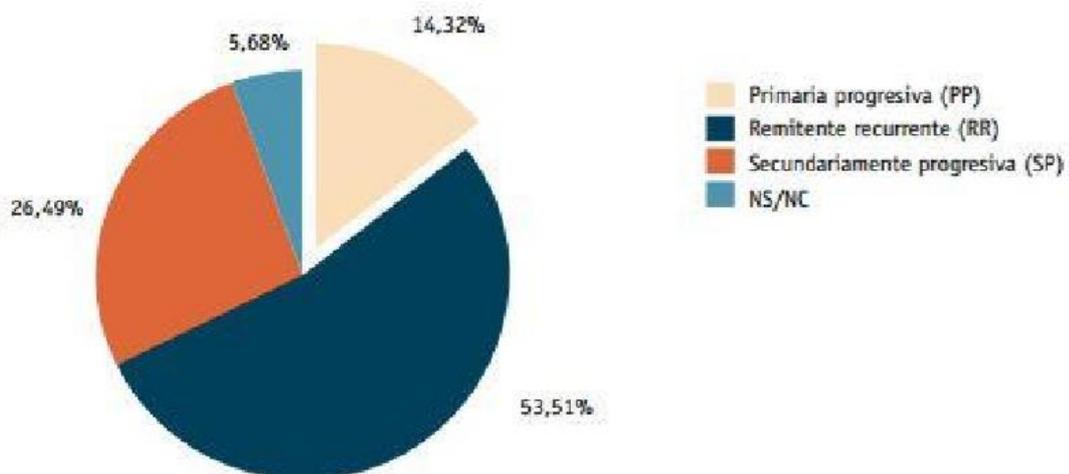
**EM progresiva recidivante (EMPR):** aparece en un 5% de los enfermos. En este caso la progresión será constante y sin remisión, sin recuperación completa.

**EM primaria progresiva (EMPP):** Se da en un 10 % de los enfermos. Presenta un comienzo lento y el empeoramiento es constante, en la discapacidad y en los síntomas. Se caracteriza por la ausencia de brotes definidos.

**EM progresiva secundaria (EMPS):** los pacientes van desarrollando una incapacidad lenta en el curso de la enfermedad. Se dan recaídas superpuestas y sin episodios de remisión. Son personas que al principio presentaban remisiones.

**EM remitente o recurrente (EMRR):** se da en el 85 % de los enfermos. Se dan episodios durante días o meses. Se producen recaídas que se dan por lesiones nuevas en el SNC, que produce nuevos síntomas, y que revierten cuando el brote pasa, produciéndose incluso la recuperación total.

Representación del total de los afectados según el curso de la enfermedad



### 4. Diagnóstico.

Para realizar un diagnóstico es necesario comparar todas las pruebas analíticas, clínicas y de neuroimagen. Aparecerán lesiones en distintas localizaciones en el SNC y en distintos

momentos, se demostrará el alcance la lesión tanto en el espacio como en el tiempo. Para ello llevaremos a cabo las siguientes pruebas:

- Resonancia magnética: Podemos identificar la diseminación de manera rápida, es la única manera que permite explorar en vivo todo el SNC.
- Análisis del líquido cefalorraquídeo: es de las pruebas más útiles, para apoyar el diagnóstico de EM y para excluir otras enfermedades, que podrían tener afectación de la sustancia blanca también. Actualmente se estudian los neurofilamentos en sangre y en LCR, a modo de marcador neurodegenerativo, pues reflejan el daño axonal.
- Potenciales evocados: nos dan información sobre la afectación de vías eferente y aferente.
- Biopsia cerebral: se realiza más en formas atípicas de la enfermedad o lesiones tumefactivas.
- Tomografía de coherencia óptica (OTC): podremos evaluar las distintas capas de la retina, la pérdida de células ganglionares retinianas es fácil de detectar con su adelgazamiento.

### ¿Diagnóstico diferencial?

Es importante el establecimiento de un diagnóstico diferencial en este tipo de enfermedad, pues debemos descartar otras enfermedades que puedan compartir algunos síntomas. Por esto, el diagnóstico tendrá que estar guiado por las manifestaciones clínicas y los hallazgos de neuroimagen. Las enfermedades que se estudian porque pueden compartir síntomas con esta enfermedad serán: síndrome antifosfolípido, la sífilis, déficit de vitamina B12 y la enfermedad de Lyme.

Los síntomas que tenemos que tener en cuenta son los siguientes:

- Neuritis óptica: donde podemos incluir infecciones, tóxicos-nutricionales, enfermedades primarias de la retina, enfermedades inflamatorias o autoinmunes, hipertensión intracraneal, o neuropatía óptica isquémica.
- Mielitis: nos planteamos el diagnóstico diferencial a partir de causas vasculares, enfermedades carenciales, autoinmunes o hereditarias,
- Síndrome de tronco: los principales diagnósticos diferenciales se plantean con enfermedades inflamatorias, tumorales o tóxico-metabólicas.

## 5. Tratamiento

### • Tratamiento de los brotes

El objetivo principal del tratamiento de los brotes, es acelerar la recuperación, ya que no se ha demostrado un efecto de dicho tratamiento en el pronóstico a largo plazo. Por ello, la decisión de tratar o no va a depender sobre todo de la intensidad de los síntomas y la incapacidad que le condicionen al paciente.

La corticotropina fue el primer fármaco aprobado para su tratamiento, pero actualmente está en desuso. La metilprednisolona por vía intravenosa ha demostrado ser igual de eficaz que la ACTH.

### • Tratamiento modificador de la enfermedad.

Ho en día, existen varios fármacos aprobados para el tratamiento de la EMRR y el CIS, a pesar de saber que es una enfermedad que hoy en día no tiene cura. En general, pueden tener un

efecto sobre la degeneración y presentan un efecto antiinflamatorio. Sin embargo su efecto sobre la atrofia cerebral en los ensayos clínicos, no es del todo reseñable. Los estudios presentes hasta la fecha, solamente el ocrelizumab ha demostrado enlentecer la progresión de la discapacidad de formas EMPP. No hay demasiados ensayos clínicos para comparar entre los distintos fármacos, ya que sabemos que la mayor parte de los datos disponibles proceden de metaanálisis, estudios observacionales o ensayos independientes. Hoy en día contamos con un gran abanico de posibilidades de fármacos que son muy efectivos, por lo que la elección terapéutica se puede complicar un poco más. En la actualidad hay dos opciones terapéuticas: la inducción o el escalado, que consistirá en empezar con un fármaco de primera línea y escalar a un fármaco más eficaz en caso de mal control. Esta estrategia no es apropiada para pacientes con alta actividad de la enfermedad. En estos casos, se aboga por la inducción, que consiste en el uso de fármacos de alta eficacia desde el inicio.

### **SÍNDROME RADIOLÓGICO AISLADO (RIS)**

No hay estudios controlados en el momento actual que avalen el uso de medicamentos para el tratamiento de RIS. No obstante, la existencia de criterios de diseminación espacial y temporal en el seguimiento, tener familiares de 1º o 2º grado afectados, la presencia de afectación cognitiva en el estudio neuropsicológico y la presencia de marcadores de imagen de LCR podría plantear la conveniencia de iniciar el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad con las mismas recomendaciones que en el apartado siguiente.

### **SÍNDROME CLÍNICO O DESMIELINIZANTE (CIS)**

Se recomienda iniciar tratamiento en pacientes que presentan un primer episodio desmielinizante que no reúne criterios de EM.

En función de las características de los pacientes, se recomienda iniciar un tratamiento con:

- Fármacos de administración parenteral: interferones beta y acetato de glatinámero 40 g/ml.
- Fármacos de administración oral: teriflunomida.

### **ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECIDIVANTE REMITENTE (EMRR)**

#### **Tratamiento inicial EMRR con actividad moderada.**

Es recomendable el inicio del tratamiento en pacientes que presenten actividad moderada, es decir: una tasa anualizada de menos de 2 brotes, con una carga lesional baja y ausencia de marcadores biológicos, además de ausencia de imagen de mal pronóstico. Se recomienda iniciar tratamiento en pacientes con actividad moderada: tasa anualizada de brotes <2, escasa carga lesional y ausencia de marcadores biológicos y de imagen de mal pronóstico.

En función de las características de los pacientes, se recomienda iniciar el tratamiento con:

- Fármacos de administración oral: dimetilfumarato y teriflunomida
- Fármacos de administración parenteral: acetato de glatinámero e interferón beta. *Históricamente, los interferones beta y el acetato de glatirámico han sido las únicas opciones de tratamiento de primera línea para los pacientes con EMRR. La incorporación de los nuevos fármacos de administración oral autorizados también como tratamientos de primera línea, plantea la posibilidad de iniciar tratamiento con estos fármacos debido a la mejora de la calidad de vida y la adherencia que supone la administración oral frente a la parenteral, pero siempre valorando las*

*características clínicas, personales y preferencias de los pacientes así como criterios de eficiencia.*

#### Advertencias, recomendaciones y contraindicaciones de uso de fármacos en primera línea

No es recomendable que se vacune con vacunas vivas o vivas atenuadas mientras se esté en tratamiento con uno de estos fármacos.

**Teriflunomida:** este fármaco presenta contraindicaciones a pacientes que sufran insuficiencia hepática grave, mujeres con expectativas de embarazo o en período de lactancia, insuficiencia renal grave en diálisis, pacientes con citopenias o con estados de inmunodeficiencia graves, como es el caso del SIDA.

Además, se encuentra contraindicado en pacientes con infección activa grave, hasta que la misma se resuelva. En pacientes con hipoproteinemias y en pacientes mayores de 65 años, tampoco es recomendable.

- **Conclusión:** teriflunomida representa una alternativa oral con una eficacia similar y con un perfil de seguridad diferente al de otros tratamientos de primera línea actualmente disponibles. El hecho de que se administre por vía oral, puede representar una ventaja clara frente a otros tratamientos disponibles, pero este aspecto no debe ser la única motivación para elegir el tratamiento óptimo en un paciente concreto.

**Dimetilfumarato:** no presenta contraindicaciones en ficha, aunque tiene que estar bajo vigilancia en pacientes que presenten linfopenia. La linfopenia grave y prolongada durante el tratamiento, ha sido identificada como posible factor de riesgo para el desarrollo de la leucoencefalopatía multifactorial progresiva (LMP)

Para minimizar el riesgo de LMP, se recomienda:

- Informar a los pacientes acerca del riesgo de desarrollar LMP así como de los síntomas sugestivos de la misma
- Realizar seguimiento estrecho a través de hemogramas completos y resonancia magnética cerebral.
- Considerar interrupción del tratamiento en caso de que se desarrolle linfopenia grave y prolongada
- En caso de sospecha LMP se debe suspender el tratamiento con dimetilfumarato hasta descartar el diagnóstico.

Evitar el tratamiento simultáneo con fármacos nefrotóxicos

- **Conclusión:** dimetilfumarato representa una alternativa oral con una eficacia similar a la de otros tratamientos de primera línea actualmente disponibles y un perfil de seguridad distinto.

**Interferón beta (IFN beta a IM, IFN beta a SC, IFN beta 1b SC):** fue el primer fármaco aprobado para el tratamiento de la EMRR. A pesar de que su mecanismo de acción no se conozca, su efecto regulador es muy efectivo sobre el sistema inmune. Reduce la presentación de antígenos y la proliferación de células T autorreactivas, además de alterar la expresión de citoquinas y restaurar la acción supresora de la respuesta inflamatoria.

Para elegir entre ambos, hay que consultarlo con el paciente, teniendo en cuenta la tolerabilidad local y sistémica, la tasa previsible de AC neutralizantes y la fobia a las agujas.

- **Contraindicaciones:** en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al IFN beta recombinante o natural, la albúmina humana o alguno de sus excipientes. En pacientes con depresión severa activa/ y o ideación suicida.
- **Conclusión:** peginterferón beta 1 a representa una alternativa más para el tratamiento de pacientes con EMRR, que ha mostrado eficacia frente a placebo, con una base de evidencia similar a la disponible para los IFN beta 1 a no pegilados actuales.

**Acetato de gatinámero:** sin contraindicaciones formales.

#### **Tratamiento inicial EMRR con alta actividad.**

Con una EMRR definida por una tasa alta de 2 brotes o más, lesiones activas, RM con alta carga lesional y brotes discapacitantes o biomarcadores (IgM oligoclonal). En función de las características que presenten los pacientes, lo más recomendable es empezar el tratamiento con: Natalizumab, Fingolimod, Alemtuzumab, Cladribina, Ocrelizumab.

Además, no es recomendable la vacunación con vacunas vivas o atenuadas durante el período de tratamiento con estos fármacos.

Tampoco se recomienda la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas durante el tratamiento con estos fármacos.

**Fingolimod:** se encuentra contraindicado en pacientes con inmunodeficiencias, infecciones activas graves o crónicas y cáncer. También presenta contraindicaciones en pacientes que carezcan de anticuerpos antivariela, donde es conveniente seguir un ciclo de vacunación completo y posponer un mes el tratamiento de inicio con el fármaco.

Presenta contraindicaciones en: pacientes con insuficiencia hepática grave, pacientes con infarto de miocardio, angina de pecho inestable e insuficiencia cardíaca descompensada o insuficiencia cardíaca de clase III/IV.

Contraindicado en pacientes con arritmias cardíacas graves que requieren tratamiento con fármacos antiarrítmicos de clase Ia o III.

**Natalizumab:** presenta contraindicaciones en pacientes con Leucecefalopatía Multifuncional Progresiva. El tratamiento con natalizumab está relacionado con un incremento del riesgo de LMP bien conocido y con recomendaciones incorporadas en su uso habitual.

Se desconoce el riesgo de LMP si se utiliza tras el alemtuzumab, pero podría considerarse un factor de riesgo junto con el índice de Ac anti JC y la duración de tratamiento. Contraindicado en: pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos. En pacientes con neoplasias malignas activas conocidas, excepto en pacientes con carcinoma basocelular de la piel.

**Alemtuzumab:** contraindicado en pacientes VIH. En pacientes con infecciones activas valoran retraso del inicio de administración hasta que estén completamente controladas. En pacientes con ausencia de anticuerpos antivariela, se recomienda seguir un ciclo de vacunación completo y posponer 6 semanas el inicio de tratamiento con alemtuzumab. El tratamiento con alemtuzumab se asocia con un aumento significativo del riesgo autoinmunidad fundamentalmente tiroidea. Se recomienda excluir infecciones significativas y asegurar inmunocompetencia antes de iniciar tratamiento con alemtuzumab.

El fármaco presenta eficacia en el control de la actividad en las formas EM con recaídas en un alto porcentaje de los pacientes: pacientes nave, refractarios a los medicamentos de primera línea y en pacientes con tanto en baja actividad como en formas graves.

Sin embargo, dado el mecanismo de acción del medicamento y el consiguiente perfil de seguridad observada, así como las incertidumbres existentes sobre los riesgos a largo plazo del tratamiento con alemtuzumab, parece razonable limitar el uso de alemtuzumab exclusivamente a aquellos pacientes en los que el balance entre los riesgos y los beneficios esperados parezca, a priori, más favorable. Por ello, la elección de alemtuzumab como opción terapéutica requiere una valoración cuidadosa de su perfil de seguridad, teniendo en cuenta las alternativas actualmente existentes.

De este modo, y en base al beneficio-riesgo de este medicamento, se han identificado una serie de situaciones clínicas en las que alemtuzumab puede considerarse como una opción terapéutica adecuada. Pacientes con alta actividad, definida en base a criterios clínicos de neuroimagen y paciente con curso rápido y agresivo, definido en base a criterios clínicos y/o de neuroimagen en los que se natalizumab/fingolimod no sean alternativas adecuadas.

**Cladribina:** este fármaco no se utilizará en pacientes inmunocomprometidos, incluidos los pacientes mielosupresores o con tratamiento inmunosupresor. Está contraindicado en pacientes con infección por VIH y por infección crónica activa( como en hepatitis o en tuberculosis), además de en pacientes sin anticuerpos antivariola, donde se recomienda seguir un ciclo de vacunación completo y posponer durante 4-6 semanas el inicio de tratamiento con cladribina.

*Conclusión: ha demostrado una eficacia superior a placebo, y una reducción del 47% en el riesgo de progresión a discapacidad mantenida en pacientes con esclerosis múltiple recurrente. En base a su perfil de eficacia y seguridad, y a su nuevo mecanismo de acción, cladribina debe considerarse una nueva opción de tratamiento en pacientes con EM recurrente con enfermedad muy activa que no respondan a al menos un tratamiento modificador de la enfermedad y en los que se considere que un cambio entre los medicamentos estándar de primera línea no sea lo más adecuado debido al grado de actividad y gravedad de la enfermedad.*

**Ocrelizumab:** nos encontramos también ante un fármaco que presenta contraindicaciones en situaciones como: infecciones activas hasta que se resuelva, en pacientes VHB activo, en pacientes inmunocomprometidos graves, donde se recomienda vigilar la aparición de VHB activo.

Este fármaco ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple, con enfermedad activa definida por criterios críticos o de imagen. Presenta un perfil de seguridad bien caracterizada en base a su mecanismo de acción, bien tolerado, aunque con incertidumbres sobre el posible riesgo de infecciones oportunistas a largo plazo en la población general y el riesgo de aparición de tumores malignos.

#### **Variaciones en el tratamiento:**

- **Cambio de tratamiento por intolerancia a fármacos de primera línea**

En fármacos de administración parenteral se recomienda sustituir el principio activo o el cambio a fármacos de administración oral.

- **Cambio de tratamiento por ineficacia al tratamiento con fármacos de primera línea**

Se valorará en función de la presencia de brotes, la progresión de la discapacidad, la presencia de dos o más lesiones T2 o más activas en la RM.

Es recomendable seguir las mismas consideraciones que en el tratamiento inicial de la EMRR de alta actividad.

- **Cambio de tratamiento por ineficacia al tratamiento con fármacos de segunda línea.**

En caso de ineficacia al tratamiento con fingolimod, se recomienda el cambio de tratamiento a: natalizumab, alemtuzumab, cladribina, ocrelizumab.

En caso de ineficacia al tratamiento con natalizumab, se recomienda el cambio de tratamiento a: fingolimod, alemtuzumab, cladribina

En caso de ineficacia al tratamiento con alemtuzumab, se recomienda el cambio de tratamiento : fingolimod, natalizumab, cladribina

En caso de ineficacia al tratamiento con ocrelizumab, se recomienda el cambio de tratamiento a: fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, cladribina

- **Sustitución de Natalizumab para prevención de LMP.**

En función de los datos clínicos del paciente se recomienda el cambio de tratamiento a : fingolimod, alemtuzumab, cladribina, dimetilfumarato, ocrelizumab o rituximab, descartando en todos los casos de manera fidedigna la existencia de LMP subclínica antes de iniciar el cambio de tratamiento.

### **ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIAMENTE PROGRESIVA CON ACTIVIDAD**

Se recomienda el tratamiento con: IFN beta 1 a SC, IFN beta 1 b, ocrelizumab o rituximab. Otra opción de tratamiento es la mitoxantrona pero debido a su alta toxicidad no se recomienda su uso.

### **ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIAMENTE PROGRESIVA CON ACTIVIDAD (EMPP)**

Actualmente sólo existe un fármaco autorizado y financiado para el tratamiento de EMPP con actividad: Ocrelizumab.

### **ADHERENCIA REFLEJADA EN LA BIBLIOGRAFÍA**

Para poder sacar conclusiones teniendo algún referente previo, se ha hecho una revisión bibliográfica de la adherencia al tratamiento de Esclerosis Múltiple.

La adherencia a un tratamiento, definida por la Organización Mundial de la Salud como el cumplimiento (tomar la medicación de acuerdo a la pauta prescrita en cuanto a la dosis y frecuencia) y su persistencia ( desde el inicio hasta la discontinuación de la terapia iniciada), parece ser un factor contribuyente a la falta de eficacia de las enfermedades crónicas.

En un estudio multicéntrico, en fase IV observacional, los pacientes rellenan un formulario referente a las dosis omitidas en las últimas 4 semanas. La tasa de adherencia global a los inyectables es de 75%(66-85%) y hasta un tercio de los pacientes omitía al menos una dosis.

Los resultados a dos años, referentes a la cohorte española incluida en el estudio GAP, muestran una tasa global de un 85.4% y de un 82.4% a los dos años.

En base a la información obtenida, vamos a considerar en nuestro estudio como adherente, aquellos pacientes que presenten una adherencia igual o superior a un 85%, pues es el dato

que refleja la bibliografía. Puesto que el estudio se hará a partir de los datos recogidos en el año 2019, sabremos que a partir de que el paciente se salte una dosis, ya no podrá ser considerado adherente.

## **OBJETIVOS**

Durante el período de prácticas tuteladas, se ha realizado un estudio de la adherencia al tratamiento de Esclerosis Múltiple en pacientes que están siendo tratados en el Hospital Universitario de Móstoles (HUM).

El objetivo principal del trabajo es conocer si los pacientes son del todo adherentes o no y saber si la adherencia es mayor en tratamientos que sean de vía oral o de vía intravenosa. Además, centralizaremos nuestro trabajo en conocer los posibles motivos por los cuales un paciente puede ser poco adherente al tratamiento, e investigaremos los motivos de cambio de fármaco.

Se pretende con este tipo de estudio poder desarrollar un protocolo mejorado de administración o de seguimiento del tratamiento del paciente, de manera que se consiga la adherencia total de los ya tratados, y se prevenga la posible falta de adherencia futura.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Para la elaboración de la investigación, se ha llevado a cabo en primer lugar una consulta bibliográfica para poder conocer todos los detalles de la enfermedad y así poder interpretar mejor los resultados. Mediante la consulta de páginas web tipo PubMed, o consultando guías clínicas de Esclerosis múltiple del Servicio Madrileño de Salud, se hace una clasificación de todos los tipos de EM posible y sus características.

Por otro lado, se llevará a cabo una investigación de todos los posibles fármacos de todas las terapias para conocer a fondo el medicamento y poder así comprender cada tratamiento y su correspondiente posología.

Una vez hecha toda la revisión bibliográfica, se procede al análisis de datos de los pacientes monitorizados en el HUM. A través de una fórmula matemática, se estudia la adherencia de los 120 pacientes que en el HUM estuvieron bajo el tratamiento de algún fármaco para la terapia de EM a lo largo de todo el año 2019. Sabemos que la adherencia terapéutica se conoce como 'un comportamiento terapéutico del paciente hacia la toma de la medicación'. La OMS por su parte, la define como << el grado en el que la conducta de una persona, en relación con la toma de la medicación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario>>. La idea principal del trabajo, consistía en realizar previamente una entrevista personal con todos los pacientes bajo tratamiento para poder hacer un estudio también sobre sus circunstancias personales, las cuales influyen directamente en el porcentaje de adherencia que cada uno puede tener. Sin embargo, por falta de tiempo y de fechas coincidentes con los pacientes, sólo pudimos hacerlo en algunos.

Por su parte, matemáticamente, la adherencia se valora relacionando los días que los pacientes están cubiertos por la medicación dispensada, con los días totales del intervalo de tratamiento. Evaluar la adherencia se considera fundamental a la hora de realizar una intervención farmacéutica en cuanto a la terapia del paciente se refiere. Es por esto que se valora los días que el paciente viene a recoger su medicación, para saber los días que está

cubierto o que está descubierto por el tratamiento. Es entonces cuando en base a esos datos, podemos saber si el paciente está siguiendo el tratamiento en función de la cantidad de fármaco que lleva, la posología, y los días supuestos para los que le tendría que alcanzar la medicación. Así pues, primero calculamos los días que el paciente está bajo tratamiento: esto se hace, multiplicando los días que cubre una recogida de medicación, por el número de veces que tiene que venir. Después, se calculan los días que el paciente está en tratamiento: esto se hace restando la última fecha de recogida, menos la fecha de inicio del tratamiento. Lo ideal, sería que ambas cifras coincidieran, sino por completo, lo máximo posible, lo que significaría que el paciente está siendo bastante adherente. El problema resulta de ver cuando estas fechas son muy distintas, lo que indica la baja adherencia del mismo. La adherencia es una proporción, que vamos a calcular: multiplicando por 100 los días que el paciente tiene de medicación según la medicación retirada; y dividiendo esta cantidad entre los días totales de tratamiento.

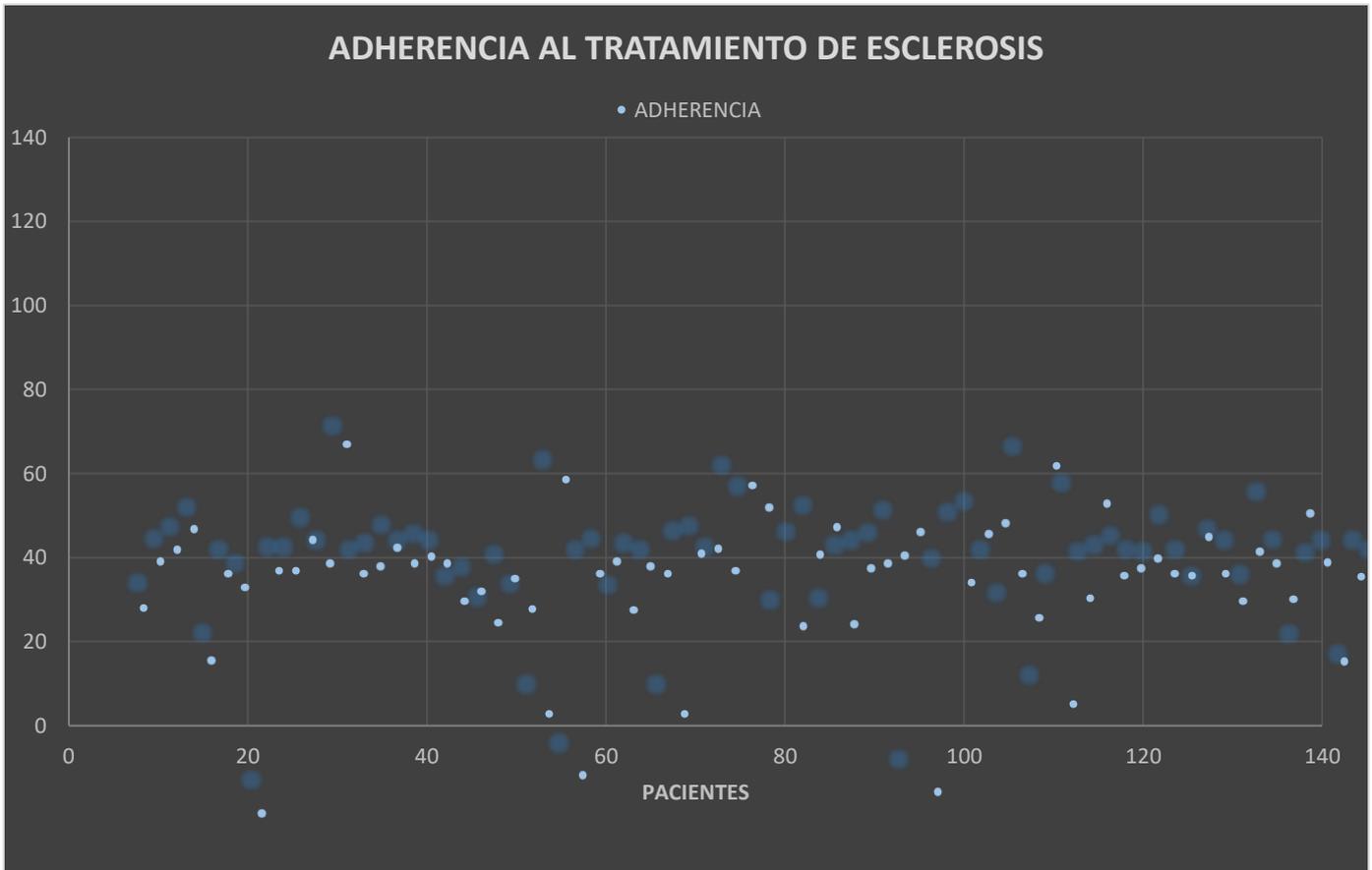
En primer lugar, hubo que estudiar cada caso detenidamente, puesto que no se da el mismo fármaco en todos los pacientes, ni tampoco la misma vía de administración. Cuando se pauta el tratamiento, siempre se espera que la adherencia del paciente sea del 100%, en el momento en el que esa adherencia es menor, es cuando vamos a depositar nuestra atención en esos casos.

Para todo esto, diseñamos unas gráficas, en las que podríamos visualizar perfectamente la cantidad de pacientes adherentes y de no adherentes. Así pues, al interpretar los datos, pudimos sacar unas conclusiones para ver exactamente que podría estar afectando a la adhesión.

En función de los datos obtenidos, vamos a establecer una relación entre los adherentes y los no adherentes y el tipo de tratamiento que están utilizando. Con estas referencias, y tras haber hablado con algún paciente, vamos a sacar las conclusiones precisadas en nuestro trabajo.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

El estudio, tiene lugar durante el periodo de prácticas tuteladas en el Hospital Universitario de Móstoles. En este período, vamos a analizar los datos de los pacientes tratados con fármacos para esclerosis múltiple.



Antes de analizar ningún dato de la historia clínica personal del paciente, se analizan los datos de las fechas de recogida de la medicación y de los días que tiene pautado el paciente el tratamiento. Para ello, se recogen todas las fechas de las citas de los pacientes, las unidades que se llevan en cada cita y el tiempo supuesto para el cual tendrían que estar cubiertos por la medicación entregada

Debido a la Ley de protección de Datos, no podemos especificar con detalle muchos de los datos importantes de los pacientes que hemos recogido en el trabajo. Así mismo, se han analizado las condiciones y características del tratamiento de 120 pacientes. Debido a la extensión del trabajo, hemos intentado resumir de la manera más visual posible, mediante gráficas y tablas los resultados obtenidos, pues sería muy extenso hablar de cada paciente en concreto, a pesar de ser muy interesante.

Tras obtener todos los resultados de adherencia de los pacientes, hacemos una gráfica para poder observar de forma más visual, que cantidad de pacientes no son adherentes y cuáles no.

Entendemos como un paciente adherente, un paciente que tendrá una adherencia de entorno al 100%. Hemos revisado qué dice la bibliografía acerca del porcentaje a partir del cual podemos considerar que un paciente es adherente. Los estudios realizados previamente, han considerado como adherente a un paciente con más de un 85%. Como podemos ver en el gráfico en el siguiente folio, los pacientes oscilan en ese dato (de adherencia del 85 %), pero podemos observar desviaciones bastante importantes. Mediante este gráfico de dispersión, vemos como aparentemente la mayoría de los pacientes son adherentes o están cerca de serlo.

Sin embargo, al ser muchos pacientes, es interesante marcar la diferencia entre los cumplidores y los no cumplidores. Por este motivo, hacemos una tabla para diferenciarlos entre ellos y poder trabajar de una manera más eficiente.

El método a seguir fue el siguiente:

- En primer lugar, se hace una distinción entre los cumplidores y los no cumplidores. Entendemos que el paciente cumplidor será aquel cuya adherencia sea igual o superior al 85%. En este rango, marcamos en rojo todas las casillas que estén por debajo de este valor y en verde por encima de este valor, para que sea más visual.
- En segundo lugar, para poder interpretar mejor la tabla, hacemos una distinción en el tipo de tratamiento. Sabemos que el tratamiento de esclerosis tiene en este caso dos vías de administración: oral, marcadas las casillas en morado y subcutáneo, cuyas casillas están marcadas en azul. Coloreamos la casilla del paciente para poder hacer la distinción.

En la siguiente tabla tenemos recogidos todos los pacientes que se consideran como no adherentes. Como podemos observar, tenemos **un total de 15 pacientes que no se consideran como cumplidores**.

Si nos fijamos en los datos obtenidos, podemos ver como 5 de los pacientes no cumplidores, presentan un tratamiento vía oral, frente a los 10 que presentan tratamiento vía subcutánea. Estamos hablando que el doble de pacientes no cumplidores son pacientes que presentan tratamiento vía subcutánea frente a la vía oral.

NO ADH	
ORAL	5
SUCUTANEO	10
CAMB TTO	0

NO ADHERENTES	
8	69,7819315
25	82,3529412
27	74,5614035
33	82,3033708
39	45,8823529
48	72,4919094
49	32,1428571
56	83,5820896
96	61,3981763
101	65,6765677
106	79,7507788
109	70,6293706
112	83,5820896
115	47,8632479
116	71,7948718

ADHERENTES	
1	95,6395349
2	101,510574
3	103,003003
4	105,590062
5	89,017341
6	100
7	98,2608696
9	100,292398
10	100,298507
11	104,210526
12	101,204819
13	116,314199
14	100
15	100,895522
16	103,174603
17	101,204819
18	102,12766
19	101,197605
20	96,5517241
21	97,7777778
22	93,75
23	99,408284
24	95,4545455
26	111,784512
28	100
29	101,474926
30	95,3560372
31	100,831025
32	100
34	102,484472
35	103,067485
36	100,298507
37	111,111111
38	108,333333
40	93,3333333
41	102,380952
42	105,847953
43	93,6170213
44	100,598802
45	101,190476
46	102,28013
47	105,202312
50	98,8304094
51	105
52	106,329114
53	100
54	94,3820225

55	113,538462
57	96,8553459
58	108,860759
59	99,6763754
60	100,595238
61	101,851852
62	100
63	99,7032641
64	104,531722
65	100
66	96,5517241
67	102,743902
68	101,204819
69	96,7105263
70	107,602339
71	101,392758
72	88,8888889
73	99,5555556
74	101,190476
75	86,3095238
76	101,179941
77	100
78	99,7084548
79	103,012
80	101,497006
81	100
82	99,6254682
83	99,1150442
84	101,492537
85	98,5337243
86	93,6170213
87	100,358423
88	93,902439
89	85,106383
90	88,7608069
91	99,3548387
92	99,1150442
93	100
94	94,9152542
95	101,675978
97	98,470948
98	99,408284
99	102,052786
100	98,2142857
102	99,1404011
103	96,0960961
104	100,298507

105	112,578616
107	99,408284
108	88,8888889
110	98,245614
111	102,985075
113	100,598802
114	100,887574
117	94,1176471
118	100
119	100
120	100,651466

ADH	
ORAL	55
SUCUTANEO	42
CAMB TTO	8

En estas tablas, recogemos los pacientes que son cumplidores, es decir, todos aquellos que tienen una adherencia igual o superior al 85%. Igual que en los no adherentes, las casillas de los pacientes están coloreadas en función de si su tratamiento es vía oral o subcutánea; o si ha habido también cambio de tratamiento. En este caso, también es sorprendente saber que los **pacientes adherentes son un total de 105 de los 120 del estudio**. De estos, sabemos que **un total de 55 pacientes** presentan tratamiento oral y 42 de tratamiento subcutáneo. En este caso

tenemos 8 pacientes que tuvieron que cambiar su tratamiento por motivos varios.

En algunos casos, la adherencia es superior al 100%, lo cual no podríamos interpretarlo como un dato lógico. Sin embargo, al interpretar los casos, sabemos que cuando la adherencia es superior al 100% es porque el paciente se adelanta en alguna de sus citas para recoger la mediación, por lo que también vamos a tenerlo en cuenta como paciente adherente igual que el resto.

De los datos obtenidos, teniendo en cuenta todos los tipos de tratamientos, **podemos decir que hay un 87.5 % de pacientes que son adherentes al tratamiento; mientras que existe un 12.5 % de pacientes que no son adherentes.**

Para saber un poco más de las razones por las cuales un paciente es o no adherente, tenemos que saber con qué fármacos estamos tratando:

ORALES	SUBCUTÁNEO
TERIFLUNAMIDA	GLATINÁMERO
CLADRIBINA	IFN -B-1-A-
FINGOLIMOD	PEGINTERFERÓN B-1-A
DIMETILFUMARATO	
60	52

Dentro del tratamiento administrado **vía oral** tenemos cuatro fármacos:

- Teriflunamida
- Cladribina
- Fingolimod
- Dimetilfumarato

En total en el hospital, de los 120 pacientes, **60 son tratados con alguno de estos fármacos.**

En su mayoría, cuando hablamos de tratamiento vía oral, siempre será refiriéndonos a la administración de Teriflunamida o de Dimetilfumarato. Fingolimod y Cladribina, se emplean en un porcentaje mínimo del estudio, aproximadamente un total de 4 pacientes. Ambos fármacos son de primera línea de tratamiento, siendo la Teriflunamida de primera opción de tratamiento porque su precio es inferior (10.534 €/año); y el Dimetilfumarato es de segunda elección en la primera línea de tratamiento oral por su precio también (10.782€)

Cuando el paciente no responde a ninguno de los fármacos de primera línea, es cuando pasamos a los de segunda línea en vía oral, que son el Fingolimod y la Cladribina, por eso tenemos tan pocos en estudio. Sin embargo, es importante saber que sus precios son de 20.064 € y de 14.46 € respectivamente.

Como hemos citado anteriormente, de los 60 pacientes que tenemos en tratamiento con algún fármaco de vía oral, sabemos que hay **55 pacientes que son adherentes y 5 pacientes que no lo son.** Esto nos puede generar algún tipo de duda, puesto que hasta la fecha se pensaba que el paciente siempre iba a ser más adherente a un fármaco vía oral, puesto que es más fácil de administrar. Con estos datos, vemos que de los pacientes que tienen un tratamiento vía oral, el **91.66% es adherente, frente al 8.34 % que no lo es.** Este hecho, sería

interesante de estudiar desde muchos puntos. En primer lugar saber qué dificultades puede tener el paciente para no estar tomándose la medicación (tanto a nivel personal como a nivel de efectos adversos del fármaco). En segundo lugar, sería muy interesante también poder estudiar por qué se ha decidido usar estos fármacos en estos pacientes, para que de la misma forma no sean adherentes; y habría que tener en cuenta el gasto que supone para el hospital, tener un paciente que no está siendo adherente a un tratamiento pautado de segunda o tercera línea.

En cuanto al tratamiento administrado **en vía subcutánea**, existen tres fármacos:

- Glatinámico
- Interferón B-1-A
- Peginterferón B-1-A

En el estudio, de los 120 pacientes, tenemos un total de **52 que son tratados con alguno de estos fármacos**. De estos, **el 9.61 % de los pacientes no presenta adherencia, frente al 90.39% que sí**. Según el protocolo, ambos fármacos son de primera línea en el tratamiento de Esclerosis en el HUM. El coste del tratamiento supone para el hospital en el Glatinámico 40mg/ml 6.345 € al año; mientras que en el IFN-B-1-A un total de 7.762 € al año.

Estos datos suponen una buena noticia puesto que el hecho de presentar un alto porcentaje de los pacientes que son adherentes al tratamiento subcutáneo, hace que la inversión en la terapia sea menor gracias a la tolerabilidad de este fármaco. En caso contrario, habría que pasar a utilizar un fármaco de precio mayor, suponiendo ajustar otro presupuesto más alto.

Aparentemente, con los datos obtenidos durante 2019, parece que los pacientes son bastante uniformes en cuanto al fármaco que están tomando. Sin embargo, es de reseñar, aquellos datos que tenemos de pacientes que ha sido necesario modificar su terapia, los cuales hemos marcado, dejando su casilla correspondiente en blanco.

Estos pacientes en el hospital suman un total de 8 pacientes. Todos ellos, han sido tratados con fármacos distintos y están englobados en el grupo de pacientes adherentes.

Como era un trabajo demasiado extenso recoger los datos de todos los pacientes del tratamiento completo de esclerosis, hemos recogido solamente los datos durante el año 2019. Sin embargo, al tener 8 pacientes cuyo tratamiento ha tenido que variar, vamos a analizarlos un poco más a fondo, pues esto nos da un reflejo de lo que haya podido pasar en otros pacientes a lo largo de todo su tratamiento. Debido a la ley de protección de datos, no daremos datos personales de los pacientes, solamente lo necesario que aporte información a nuestro estudio. Contamos con los siguientes pacientes:

**Paciente 1:** este paciente, presenta una adherencia de un 95.639 %. Nos encontramos ante un varón, cuyo tratamiento empieza con Teriflunamida, 1 cápsula cada 28 días, tratamiento que solamente mantiene dos meses. Durante estos meses el paciente es totalmente adherente, pero en la tercera visita se produce un cambio en el tratamiento. El médico, decide mantener la terapia con tratamiento en primera línea, pero cambiar de fármaco al Dimetilfumarato, que la dosis en vez de ser una cápsula al día son dos, pero el primer fármaco no se está tolerando como se esperaba. El paciente durante el año parece ser adherente, salvo en agosto que no acude a recoger su medicación por motivos personales que no especifica. El

médico supone que el paciente puede que haya estado de viaje ya que se trata de un paciente extranjero.

**Paciente 2:** en este caso nuestro paciente presenta una adherencia de un 99.703 %. Al comienzo del año el paciente está tratado con un fármaco de primera línea, el Interferón B-1-A. Se trata de un fármaco de administración subcutánea, que se administra 3 veces por semana. El paciente, suele acudir a consulta, más o menos cuando le corresponde en cuanto a fechas. Sin embargo, cuando llega octubre, en la consulta el paciente devuelve 3 plumas. A lo largo del año el paciente sentía molestias al pincharse, fue diagnosticado en 2018, y llevaba casi un año con las plumas prácticamente. Por miedo a que el paciente disminuyera su adherencia, el médico decide retirarle las plumas y cambiarlo por comprimidos, por la Teriflunamida. El paciente parece tolerarlo mejor.

**Paciente 3:** tampoco en este caso nuestro paciente presenta una adherencia total, pues es de un 99.14 %. Estamos ante un paciente que empezó en tratamiento de primera línea con Interferón -1-A en Julio de 2017. Cuando el paciente comienza a disminuir su adherencia, el médico decide cambiarle el tratamiento a uno oral, a pesar de tener que tomar un comprimido cada 12 horas, con el Dimetillfumarato. El paciente parece tolerar mejor el tratamiento, pues refleja que 'tenía las zonas de pinchado muy endurecidas y estaba un poco cansado'.

**Paciente 4:** nos encontramos ante una paciente que lleva en tratamiento desde el año 2012. La paciente lleva utilizando desde entonces Glatirámero 40mg/ml vía subcutánea 3 veces por semana. La adherencia parece ser regular, pero a finales del año el paciente solicita el cambio de tratamiento, pues hubo unas dosis que a pesar de que el paciente se las llevó, no se las puso y las devolvió después. Le cambiaron el tratamiento a Dimetilfumarato, una cápsula cada 12 horas.

**Paciente 5:** este caso es muy similar al paciente uno, pero su adherencia sí es menor pues es de 88.88 %. Es una mujer que lleva en tratamiento desde 2009, tratada con Interferón B-1-A. El paciente solicita el cambio de tratamiento, a pesar de conocer el riesgo de brotes y de presentar LMP, pero no puede psicológicamente seguir pinchándose, por lo que le cambian el tratamiento a Teriflunamida, 1 comprimido cada 24 horas.

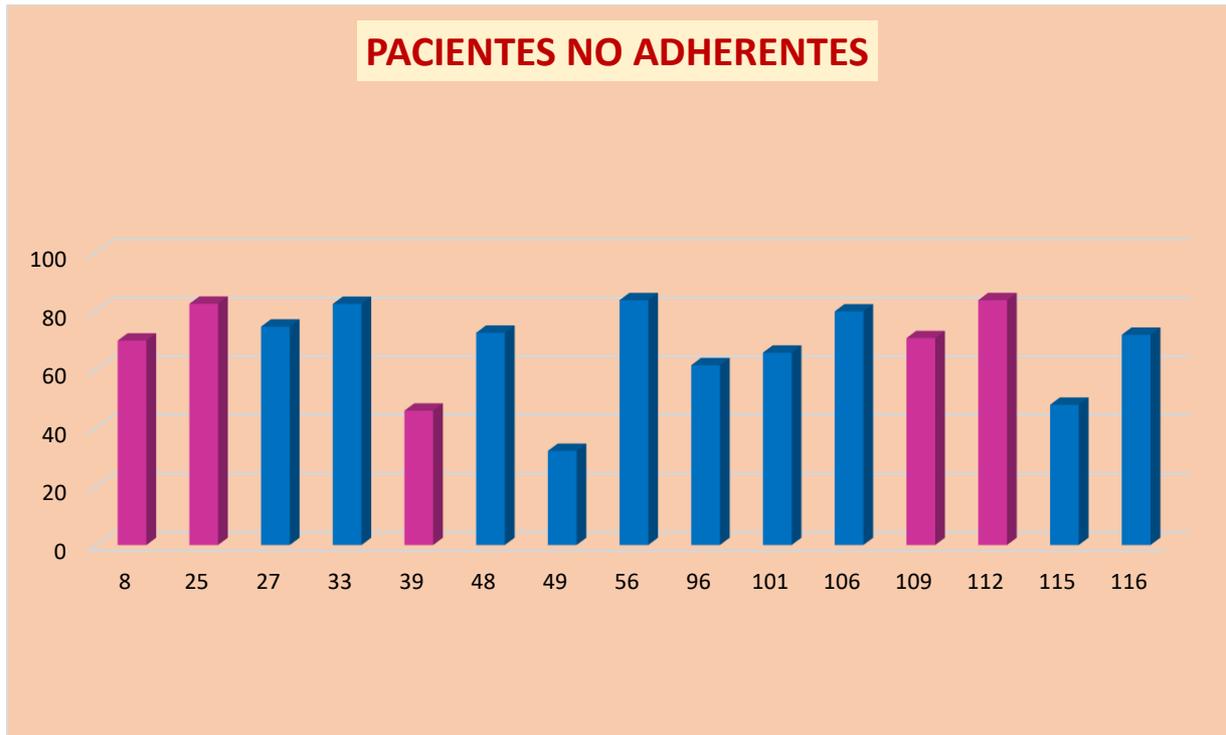
**Paciente 6,7:** en estos casos, el cambio de tratamiento es el mismo y prácticamente por el mismo motivo. Ambos son pacientes que se diagnosticaron en 2006, y cuya medicación se basada en el uso de Glatirámero 40 mg/ml 3 veces por semana. Los pacientes no presentaron ningún brote, pero la adherencia estaba empezando a disminuir por el tipo de vía de administración. El médico decide cambiar el tratamiento a Teriflunamida 1 comprimido al día.

**Paciente 8:** esta paciente, diagnosticada en 2016, presenta una adherencia de 116.314%. En este caso, el cambio de tratamiento se produce de Interferón B-1-A, 3 inyecciones a la semana; a Dimetilfumarato 2 comprimidos al día. La paciente, sin brotes, presenta un cumplimiento al tratamiento ejemplar.

## CONCLUSIONES

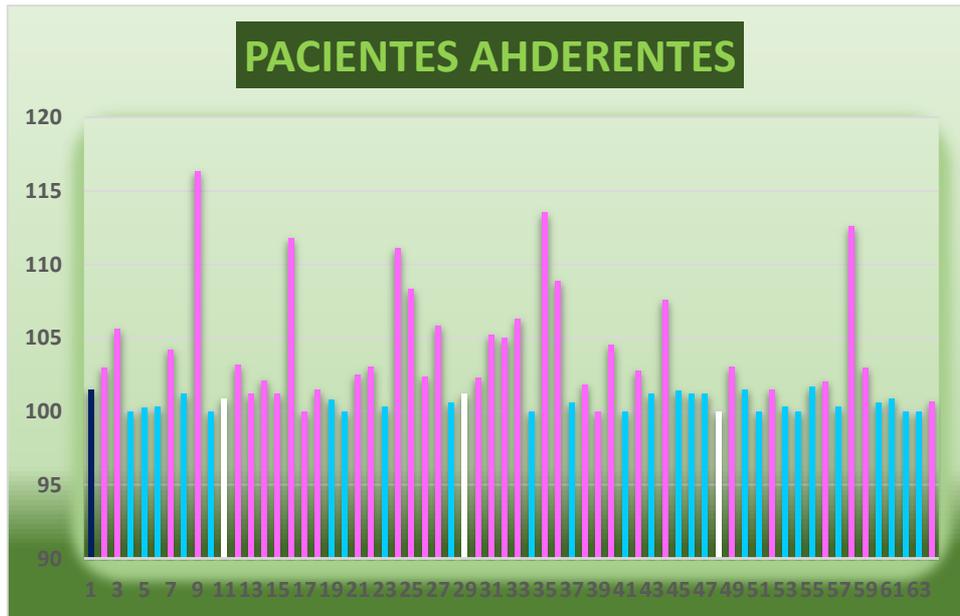
El estudio ha consistido principalmente en comparar la adherencia al tratamiento de esclerosis múltiple en el Hospital de Móstoles de los pacientes en tratamiento a lo largo del año 2019.

En base a los resultados de los 120 pacientes estudiados, tenemos: **105 pacientes que son adherentes frente a 15 pacientes que no lo son.**



Como podemos apreciar en el gráfico, tenemos los pacientes que no son adherentes juntos. Aquí, podemos distinguir dos casos: las barras azules, corresponden a los pacientes con tratamiento vía subcutánea; mientras que las barras rosas, corresponden a los pacientes con tratamiento vía oral.

Los porcentajes indican que, de todos los pacientes que no son adherentes (un total de 15), en el Hospital Universitario de Móstoles tenemos **un 33.33 % de pacientes que no son adherentes a su tratamiento vía oral**; frente a un **66.67% de pacientes que no son adherentes a su tratamiento vía subcutáneo.**



En cuanto a los pacientes que son adherentes, tenemos 105 pacientes de los 120 que presentan adherencia a su tratamiento. De los tratamientos adherentes, **tenemos que el 52.38% de los pacientes están en tratamiento con vía oral; frente al 40 % de los pacientes cuya vía de administración es subcutánea.**

Así pues, en base a los estudios realizados, podemos enunciar que el tratamiento para esclerosis múltiple más adherente pautado en el HUM, **es el tratamiento vía oral.**

Cuando un paciente presenta una enfermedad crónica de este tipo, en la que tendrá que estar el resto de su vida bajo tratamiento, es importante tener en cuenta varios factores. Es muy importante contar con un fármaco que presente el mayor porcentaje posible de seguridad y eficacia, además de la menor toxicidad que se permita. Sin embargo, hay que tener en cuenta que para que nuestro fármaco tenga el éxito esperado, tenemos que pensar en una forma farmacéutica que sea lo más fácil de administrar posible y que no comprometa en ningún momento la vida y rutina del paciente. Este factor es muy importante a tener en cuenta si queremos que toda la inversión que hemos hecho en nuestro fármaco sea eficiente.

En este tipo de terapias, una labor fundamental y probablemente poco conocida, es el papel del farmacéutico. Como especialista del medicamento, será el encargado de dispensarle la medicación y de conocer directa y personalmente cómo está siendo la evolución del paciente y lo fácil o no que encuentra la administración del fármaco. El farmacéutico, desde la sabiduría sobre el comportamiento del fármaco y desde la cercanía, será el guía del paciente para que su cumplimiento sea el mayor.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alping P, Frissel T, Novakova L, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2016 Jun; 79 (6):9520-8.doi:10.1002/ana.24651
2. Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R, et al. Management of pregnancy-related issues patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci* 201; 38:1849-1858.doi:10.1007/s10072-017-3081-8
3. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferón-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:1794-1802.doi:10.1212/WNL.0b013e3181fd62bb
4. De Giglio L, Gasperini C, Tortorella C, et al. Natalizumab discontinuation and disease restart: a case series. *Acta Neurol Scand* 2015;131:336-340.doi:10.1111/ane.12364
5. Fernández O, García –Merino A, Arroyo R, et al. Consenso español sobre utilización de natalizumab-2013. *Neurología*.2013;28:375-8.doi:10.106/j.nrl.2013.10.004
6. García Merino A, Ramón Ara Callizo J, Fernández Fernández o et al. Consenso para el tratamiento de esclerosis múltiple 2016. *Sociedad Española de Neurología. Neurología*.2017;32(2):113-9.doi:10.1016/j.nrl.2016.02.206
7. Giovannoni G, Marta M, Davis A, et al Switching patients at high risk of PML from natlizumab to another disease-modifying therapy. *Pract Neurol*. 2016 Oct;16 (5):289-93. Doi 10.1136/practneurol-2015-001355
8. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1<sup>α</sup> Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017Jan 19;376 (3):221-234.
9. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1<sup>α</sup> in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 Feb 14;358(7):676-88.doi:10.1056/NEJMoa0706383
10. Van den Bemt BJ, Zwicker HE, Van den Ende CH. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literatura. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8:337-51
11. Selinger CP, Eaden J, Jones DB, Katelaris P, Chapman G, McDonald C, et al Modifiable factors associated with nonadherence to maintenance medication for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:2199-06
12. Greenley RN, Kunz JH, Walter J, Hommel KA. Practical strategies for enhancing adherence to treatment regimen in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1534-45
13. López-González R, León L, Loza E, Redondo M. Garcia de Yébenes MJ, Carmona L. Adherence to biologic therapies and associated factors in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis: a systematic literatura review. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:55-69
14. Wong PK. Medication adherence in patients with reumatoid arthritis: why do patients no take what we prescribe? *Rheumatol Int* 2016;36:1535-42
15. Galo JS, Mehat P, Rai SK, Avina-Zubieta A, De Vera MA. What are the effects of medication adherence interventions in rheumatic diseases; a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2016;75:667-73
16. Bermejo-San José F, Barceló-Bru MB, Ribera-Pibernat M, Poveda-Andrés JL, Sanromán-Álvarez L. Interdisciplinary recommendations document to improve adherence in patients chronc inflammatory diseases: adhing recommendations. *Farm Hosp* 2016;40:339-4