Persistencia y adherencia al tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente

Pinilla Rello A., Navarro Aznarez H., Abad Bañuelos B., Aguiló Lafarga I., Herranz Bayo E.

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet.

Fecha de recepción: 19/03/2025 Fecha de aceptación: 28/04/2025
DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000600001

RESUMEN

Introducción: El objetivo del estudio fue describir y analizar la adherencia, la persistencia y los cambios de tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente(EMRR) durante 5 años en un hospital terciario.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico. Se incluyeron todos los pacientes con EMRR en tratamiento activo con inmunomoduladores o fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) dispensados en el área de pacientes externos desde 1/1/2017 al 31/12/2021. Variables: año de diagnóstico, escala Expanded Disability Status Scale(EDSS), número y fármacos recibidos, adherencia, persistencia y motivo de discontinuación.

Resultados: 472 pacientes(73,3% mujeres, 46±9 años) con EDSS 2,1±1,5, que recibieron 637 líneas de tratamiento. La adherencia media fue 96,8±4,8%.
Se produjeron 259 cambios de tratamiento(40,7%) siendo los principales motivos: actividad clínica y/o radiológica (37,8%) e intolerancia o efectos adversos(34,7%). El fármaco más discontinuado fue acetato de glatirámero(25,1%) seguido de fumarato de dimetilo(16,2%).
La mayor persistencia se asoció con el interferón beta 1A intramuscular, con una mediana de duración de tratamiento de 52,1meses(IC 95% 37,6-66,5), y con la primera línea de tratamiento, con una mediana de 40,3 meses(IC95%: 35,0-45,5).
Los pacientes con adherencia alta(≥85%) presentaron mayor persistencia al tratamiento (36,4±18,5 años) ($p<0,001$). No se observaron diferencias significativas en adherencia frente a los años desde el diagnóstico, número de tratamientos y EDSS.

Conclusiones: La alta adherencia al tratamiento se asocia con una mayor persistencia terapéutica. Los motivos principales para cambios de tratamiento incluyen actividad clínica/radiológica y efectos adversos. El interferón beta 1A intramuscular y el tratamiento de primera línea se asocia a mayor persistencia.

Palabras clave: esclerosis múltiple, persistencia, adherencia, principio activo, línea de tratamiento

Persistence and adherence to treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

ABSTRACT

Introduction: The aim of the study was to describe and analyze adherence, persistence and treatment changes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) during 5 years in a tertiary hospital.

Material and methods: Observational, retrospective, single-center, retrospective study. All patients with RRMS on active treatment with immunomodulators or disease-modifying drugs (FAMES) dispensed in the outpatient area from 1/1/2017 to 31/12/2021 were included. Variables: year of diagnosis, Expanded Disability Status Scale(EDSS), number and drug received, adherence, persistence and reason for discontinuation.

Results: 472 patients(73.3% women, 46±9 years) with EDSS 2.1±1.5, who received 637 lines of treatment. Mean adherence was 96.8±4.8%.
There were 259 changes in treatment (40.7%), the main reasons being: clinical and/or radiological activity (37.8%) and intolerance or adverse effects (34.7%). The most discontinued drug was glatiramer acetate (25.1%) followed by dimethyl fumarate (16.2%).
The highest persistence was associated with intramuscular interferon beta 1A, with a median treatment duration of 52.1months (95% CI 37.6-66.5), and with first-line treatment, with a median of 40.3 months (95% CI 35.0-45.5). Patients with high adherence(≥85%) presented greater persistence to treatment (36.4±18.5 months)($p<0.001$). No significant differences were observed in adherence versus years since diagnosis, number of treatments and EDSS.

Conclusions: High adherence to treatment is associated with greater therapeutic persistence. The main reasons for treatment changes include clinical/radiological activity and adverse effects. Intramuscular interferon beta 1A and first-line treatment is associated with higher persistence.

Keywords: multiple sclerosis, persistence, adherence, active drug, line of therapy

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Miguel Servet
anpire.1993@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, autoinmune, desmielinizante y neurodegenerativa del sistema nervioso central, con un alto impacto social y sanitario como consecuencia de su alta prevalencia, su repercusión laboral, las elevadas necesidades de cuidados y los costes de tratamiento. Es considerada la segunda causa de discapacidad en adultos jóvenes.[1,2]

En la actualidad no existe ningún tratamiento para curar la enfermedad, por lo que el objetivo principal es modificar su curso. El tratamiento disponible para la EM ha demostrado ser eficaz en disminuir el número de brotes y enlentecer el progreso de la enfermedad, siendo fundamental la persistencia al tratamiento, entendida como la duración del mismo, para garantizar resultados óptimos de efectividad.[1,3]

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la adherencia al tratamiento es un aspecto muy importante en enfermedades crónicas como la EM, destacando que la no adherencia contribuye sustancialmente en la disminución de la eficacia al tratamiento, por lo que se considera el factor modificable más importante que compromete los resultados del tratamiento.[4,5]

Los estudios disponibles en la literatura destacan que los factores más influyentes en la discontinuación del tratamiento, que condicionan la adherencia al mismo, son: sexo, grado de discapacidad evaluado según la escala *Expanded Disability Status* Scale (EDSS), tiempo de evolución de la enfermedad, percepción del paciente de la falta de efectividad, dificultades para la administración del tratamiento y efectos adversos.[1,4]

Existe evidencia de que aproximadamente entre el 16,9-38,9% de los pacientes con EM interrumpen su tratamiento en los tres primeros años, y en torno al 50% de los mismos lo hacen durante los dos primeros años.[6,7]

Con relación a esto, para conocer en la práctica clínica real los motivos de discontinuación de tratamiento y la adherencia al mismo se planteó nuestro estudio, cuyo objetivo fue describir y analizar la adherencia, la persistencia y los cambios de tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) durante los últimos 5 años en un hospital terciario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico de todos los pacientes con EMRR en tratamiento activo con inmunomoduladores o fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) de administración oral o intramuscular (IM)/subcutánea (SC) dispensados en el área de pacientes externos del Servicio de Farmacia de un hospital de tercer nivel, desde el 1 de enero de 2017 hasta el 31 de diciembre de 2021 (5 años).

Las variables recogidas fueron: edad, sexo, año de diagnóstico de EMRR, valor de la escala EDSS en la última revisión, fármacos recibidos durante los últimos 5 años, duración de cada tratamiento (fecha inicio y fecha fin), línea de tratamiento, motivo del cambio y adherencia a los tratamientos recibidos. También se recogió si los pacientes recibieron otros fármacos antes del periodo de estudio.

Los motivos de discontinuación del tratamiento se clasificaron en: embarazo/lactancia, intolerancia/efecto adverso y progresión de la enfermedad (actividad y/o aumento del número de lesiones en resonancia magnética). Se considera que la progresión de la enfermedad indica que el tratamiento recibido por el paciente no es efectivo.

La persistencia hace referencia a la duración del tratamiento, desde su inicio hasta la última dosis, previa a la interrupción.[5]

Para estudiar los motivos de discontinuación y la persistencia del tratamiento, se analizó cada línea de tratamiento de cada paciente, siendo el valor de n superior al número de pacientes, ya que algunos pacientes recibieron más de una línea de tratamiento.

La adherencia se definió como el proceso o grado en el que el paciente toma la medicación como se le ha prescrito, es decir, ajustándose a las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario[5]. En nuestro estudio el grado de adherencia se calculó mediante un método indirecto basado en el número de unidades recogidas por los pacientes en el Servicio de Farmacia del hospital relacionándolo con la pauta de cada tratamiento, obteniendo un porcentaje de adherencia para cada línea de tratamiento. Consideramos pacientes con adherencia alta aquellos con porcentajes iguales o superiores al 85%.

La identificación de los pacientes, el tratamiento recibido y su duración se obtuvieron del módulo de dispensación a pacientes externos del programa informático del Servicio de Farmacia (Farmatools®). Para el resto de variables, se consultó la historia clínica electrónica.

Tabla 1. Características demográficas y variables relacionadas con la enfermedad/tratamiento recibido.

Pacientes EMRR con FAMES	n=472
Edad (Media (DE))	**46 (9)**
Sexo (n (%))	
Hombres	126 (26,7%)
Mujeres	346 (73,3%)
Año diagnóstico EMRR (n (%))	
1981-1990	11 (2,3%)
1991-2000	69 (14,6%)
2001-2010	135 (28,6%)
2011-2021	257 (54,4%)
EDSS en última revisión (Media (DE))	**2,1 (1,5)**
Líneas de tratamiento recibidas (n (%))	
1 línea	341 (72,2%)
2 líneas	102 (21,6%)
≥3 líneas	29 (6,1%)
Adherencia al tratamiento (Media (DE))	**96,8 (4,8)**
Fingolimod	97,3 (6,9)
Acetato de glatirámero	96,9 (7,1)
Peginterferon beta 1A	96,9 (5,5)
Teriflunomida	96,6 (8,9)
Fumarato de dimetilo	96,5 (8,0)
Interferon Beta-1A IM	96,4 (9,9)
Interferon Beta-1B	95,8 (7,7)
Interferon Beta-1A SC	94,6 (11,6)

EMRR = Esclerosis múltiple Remitente-Recurrente. FAMES = fármacos modificadores de la enfermedad. EDSS = *Expanded Disability Status Scale.* DE =Desviación estándar.

Tabla 2. Motivos de cambio de tratamiento en EMRR

Motivos de cambio de tratamiento (n (%))	n=259
Actividad clínica y/o radiológica	98 (37,8%)
Intolerancia o efectos adversos	90 (34,7%)
Comodidad posológica	17 (6,6%)
Traslado a otra comunidad autónoma/otro centro	15 (5,8%)
Deseo gestacional o embarazo	12 (4,6%)
Ausencia de actividad	7 (2,7%)
Tratamiento concomitante – Interacción	7 (2,7%)
Abandono voluntario del tratamiento	4 (1,5%)
Fin de embarazo o lactancia	5 (1,9%)
Alergia	2 (0,8%)
Exitus	2 (0,8%)

Las variables se recogieron en Microsoft Excel® y el análisis estadístico se realizó con SPSS Statistics22®. Las variables cualitativas se describen mediante porcentajes, y se realizó la prueba Chi- Cuadrado o Test exacto de Fisher para su comparación. Las variables cuantitativas se detallan con medidas de tendencia central, se estudió si seguían o no una distribución normal (Test de Kolgomorov- Smirnov) y se analizaron las diferencias entre grupos mediante la prueba test T-Student o U-Mann Whitney se-gún normalidad. Para estudiar la durabilidad del tratamiento se realizaron curvas de Kaplan-Meier. Por último, para identificar posibles factores relacionados con la adherencia al tratamiento, se llevó a cabo una regresión logística binaria.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) con el código de protocolo EPA22/034.

RESULTADOS

Se incluyeron 472 pacientes con EMRR en tratamiento activo con inmunomoduladores o FAMES en los últimos 5 años (2017-2021).

Las características demográficas de los pacientes (n=472), incluyendo el año del diagnóstico, valor de EDSS en la última revisión, las líneas de tratamiento recibidas en el periodo de estudio y la adherencia al tratamiento se detallan en la tabla 1.

Los 472 pacientes incluidos en el estudio recibieron un total de 637 líneas de tratamiento. Entre los 637 fármacos prescritos, se produjeron 259 cambios de tratamiento (40,7%), siendo la mayor parte de las discontinuaciones por actividad clínica y/o radiológica (37,8%) y por intolerancia o efectos adversos (34,7%) (Tabla 2).

En cuanto al principio activo implicado en el cambio de tratamiento destaca en primer lugar acetato de glatirámero (25,1% de las discontinuaciones), seguido de fumarato de dimetilo (16,2%) (Figura 1). Analizando el motivo de discontinuación, el 40,0% de las discontinuaciones de acetato de glatirámero fueron por intolerancia o efectos adversos, y el 35,4% por actividad clínica y/o radiológica. Por el contrario, con fumarato de dimetilo la principal causa de modificación fue la actividad clínica y/o radiológica, afectando al 42,9% de los pacientes en tratamiento, seguido del 23,8% por intolerancia o efectos adversos.

Respecto a la duración del tratamiento, los principios activos con mayor persistencia fueron interferón beta 1A IM con una mediana de duración de tratamiento de 52,1 meses (IC 95% 37,6-66,5), seguido de fingolimod con una mediana de 44,2 meses (35,1-53,4) (Tabla 3). En la figura 2 se muestra la curva de Kaplan-Meier sobre la persistencia según el principio activo.

La persistencia según la línea de tratamiento fue la siguiente: la mediana de duración del tratamiento de primera línea fue de 40,3 meses (IC 95% 35,0-45,5), 16,8 meses (IC 95% 12,6-20,9) para la segunda línea, 10,8 meses (IC 95% 2,1-19,5) para la tercera línea y en último lugar 2,8 meses (0,0-9,9) para la cuarta línea. En la figura 3 se presenta la curva de Kaplan-Meier de la persistencia según la línea de tratamiento.

Según la adherencia, la mediana de duración de tratamiento en los pacientes con adherencia alta fue de 37,6 meses (34,2-41,0) y de 13,3 meses (2,2-24,4) en el caso de los pacientes con adherencia baja.

De las 637 líneas de tratamiento, se obtuvieron datos de adherencia en 572. En la tabla 4 se muestra el estudio de los factores que pueden influir en la adherencia al tratamiento. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la persistencia al tratamiento según la adherencia al tratamiento ($p<0,001$), siendo los pacientes con adherencia alta (≥85%) los que presentaron mayor duración de tratamiento.

DISCUSIÓN

La EM es una patología crónica que precisa tratamiento farmacológico para modificar el curso de la enfermedad, y disminuir el número de brotes. Por ello es importante estudiar la persistencia al tratamiento, los motivos de discontinuación del mismo y la adherencia conforme evoluciona la enfermedad.[2,4]

El 73,3% de los pacientes incluidos en nuestro estudio eran mujeres, resultados consistentes con la literatura en la que se detalla que más del 70% de los casos se corresponden con el sexo femenino.[8–10]

Las causas más frecuentes de discontinuación farmacológica, responsables del 72,5% de los cambios de tratamiento, fueron la falta de efectividad justificada por la presencia de actividad clínica y/o radiológica, y la aparición de efectos adversos, tal y como se observa en la mayoría de los estudios publicados.[1,4,11]

Respecto a la adherencia, destacar que los cinco principios activos que presentan mayor adherencia son fingolimod, acetato de glatirámero, peginterferon beta 1A, teriflumida y fumarato de dimetilo. Todos los principios activos administrados por vía oral, presentan una adherencia superior al 96,5%,

Figura 1. Principios activos implicados en la discontinuación del tratamiento

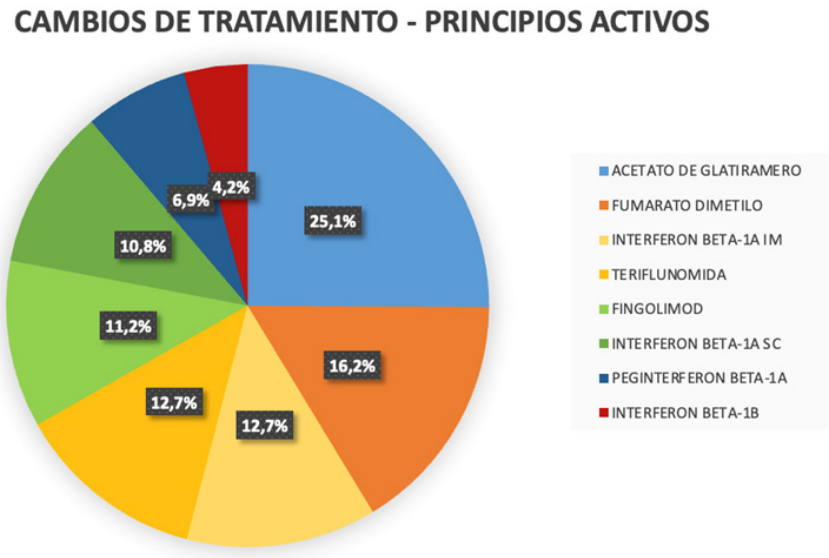


Tabla 3. Cálculo de la persistencia del tratamiento según curvas de Kaplan-Meier

Principio activo	Mediana de supervivencia (meses)	Intervalo de confianza 95%
Interferón Beta 1A IM	52,1	37,6-66,5
Interferón Beta 1A SC	36,4	24,2-48,6
Interferón Beta 1B	32,8	30,7-34,9
Peginterferón Beta 1A	17,3	13,6-20,9
Acetato de Glatirámetro	29,1	22,5-35,6
Fingolimod	44,2	35,1-53,4
Fumarato de dimetilo	26,9	18,5-35,3
Teriflunomida	17,5	9,3-25,6

IM = Intramuscular. SC = Subcutáneo

Tabla 4. Factores de influyen en la adherencia al tratamiento (n=572)

Variables (Media (Desviación Estándar))	Adherencia < 85% (Baja-Media)	Adherencia ≥85% (Alta)	Valor de P
Edad (años)	46,8 (7,6)	45,5 (9,3)	0,830
Años desde diagnóstico	12,5 (7,2)	11,0 (6,7)	0,149
Nº de tratamientos previos al estudio	0,5 (0,4)	0,7 (0,5)	0,808
Nº de tratamientos durante el estudio	1,8 (0,7)	1,6 (0,7)	0,220
Tiempo en tratamiento (meses)	25,3 (18,2)	36,4 (18,5)	<0,001
EDSS en última revisión	2,1 (1,2)	2,1 (1,5)	0,555
Variables (n (%))	**n= 66**	**n=506**	
Mujeres	49 (74,2%)	376 (74,3%)	0,600

EDSS = Expanded Disability Status Scale

aunque peginterferon beta-1A y acetato de glatirámero, ambos de administración parenteral, presentan una adherencia ligeramente superior a teriflunomida y fumarato de dimetilo (Tabla 1). En el libro de adherencia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, destacan que, en cuanto a la adherencia por fármaco, se cumple el mismo patrón ya descrito en otros estudios, el IFN vía IM es el fármaco con el que hay una mayor tasa de cumplimiento, posiblemente justificado por la menor frecuencia de administración.[5] Lo mismo sucede con el IFN pegilado de administración SC, su pauta bisemanal favorece la conveniencia del paciente, por la comodidad en su administración y el hecho de no tener que administrárselo diariamente, lo que repercute positivamente en la adherencia. A la vista de los resultados, una dosificación más sencilla y menos repetida produce una mayor adherencia que una administración más frecuente.[12]

A pesar de que los pacientes con mayor adherencia son aquellos que recibieron fármacos por vía oral, la mayor persistencia se alcanzó con los tratamientos administrados por vía parenteral. De mayor a menor persistencia, los tres fármacos con mayor persistencia fueron: interferón beta 1A IM, fingolimod (administrado vía oral) e interferón beta 1A SC. Nuestros resultados se apoyan, de forma idéntica, con los informados por por Alañón Pardo et al[1]. En el caso de los estudios de Kalincik et al[13], Lattanzi et al[14] y Bawand et al[15], el principio activo con mayor persistencia fue fingolimod, coincidiendo con nuestro estudio al ser uno de los fármacos con mayor duración de tratamiento; no obstante, cabe destacar que en el estudio de Kalincik et al[13] sólo lo comparaban con teriflunomida y dimetilfumarato, de forma que no incluían ningún tratamiento inyectable. Este aspecto metodológico también lo encontramos en el estudio de Araujo et al[16], dónde sólo comparan tratamientos orales, siendo los de mayor persistencia fingolimod y teriflunomida. Con estos resultados vemos cómo varios estudios coinciden en que uno de los fármacos orales con mayor persistencia es fingolimod. En contraposición, el estudio de Lahdenpera et al[17] encontró una mayor duración de tratamiento entre los pacientes tratados con teriflunomida y dimetilfumarato, siendo esta superior a la de los pacientes tratados con fármacos inyectables (interferones y acetato de glatirámero).

En relación a ello, varios estudios no han observado diferencias estadísticamente en la persistencia al tratamiento según la vía de administración (oral frente SC/IM).[14,15,18]

En cuanto a la persistencia según la línea de tratamiento, el tratamiento de primera línea fue el que presentó mayor duración, seguido de la segunda línea, resultados coherentes con los estudios de Vicente et al[4] y Achaques et al[19]. Este resultado observado es consistente con el hecho de que en fases tempranas de la EM, los tratamientos de primera línea pueden ser suficientemente eficaces para controlar la actividad inflamatoria, lo que favorece su continuidad; además, los fármacos utilizados en primera línea presentan menos efectos adversos de carácter grave que los tratamientos empleados en líneas posteriores como pueden ser natalizumab o alemtuzumab, favoreciendo así la tolerancia al tratamiento y la adherencia al mismo, sin necesidad de discontinuación. En resumen, la mejor tolerabilidad inicial por su perfil de seguridad, junto con el control temprano de la progre-

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier sobre la persistencia del tratamiento según el principio activo y según la línea de tratamiento que recibe el paciente.

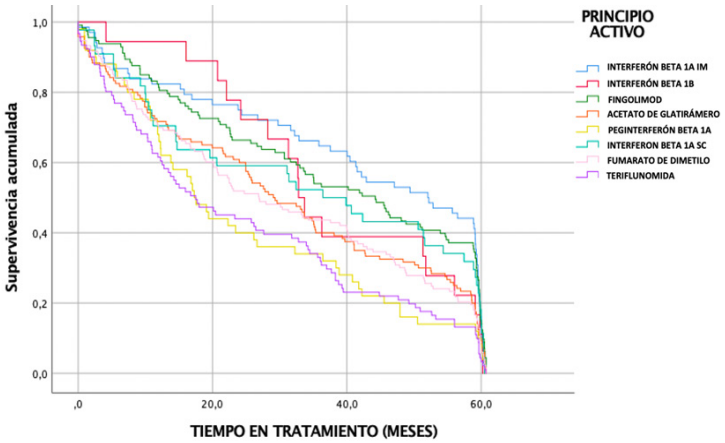
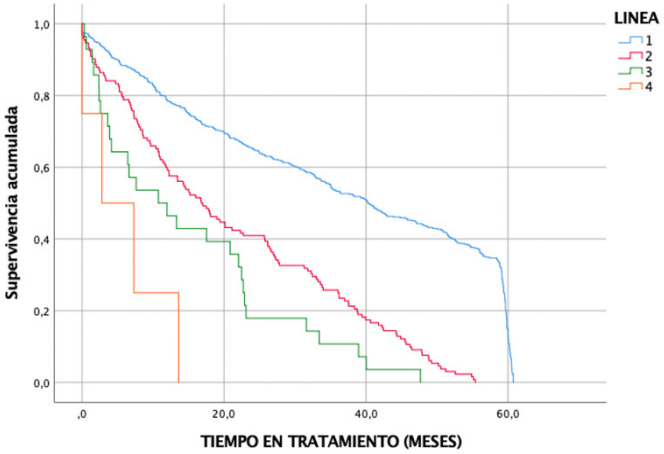


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier sobre la persistencia del tratamiento según la línea de tratamiento que recibe el paciente.



sión en las fases iniciales de la enfermedad, favorecen la persistencia de los tratamientos en primera línea.[1,19]

Respecto a la adherencia, los pacientes con adherencia alta son los más persistentes al tratamiento, con una mediana de duración de tratamiento que alcanza los tres años, y que, a su vez, es casi tres veces superior a la encontrada con los pacientes de adherencia baja o media, en los que la persistencia se limitó a 13 meses. En relación con esto, al analizar los factores que influían en la adherencia al tratamiento sólo observamos diferencias estadísticamente significativas en la duración del tratamiento ($p<0,001$), concretamente, los pacientes con adherencia alta presentaron mayor persistencia al tratamiento. La diferencia no es tan notable en términos de media, en comparación con la mediana, sin embargo, las diferencias siguen siendo estadísticamente significativas. En cuanto a los años desde el diagnóstico de la enfermedad, la edad, el sexo y el valor de EDSS del paciente, así como el número de tratamientos recibidos, se encontró que ninguna de estas variables producía un impacto estadísticamente diferencial en la adherencia, resultados que se apoyan con los observados por Sopena et al[8]. Además, estos hallazgos son concordantes con los informados en otros estudios como el de Zanga et al[20] y Neter et al[21], en el que tampoco encontraron diferencias significativas en función de la duración de la enfermedad o la escala de discapacidad.

Cabe mencionar que, en nuestro estudio, nos centramos en los tratamientos dispensados en el área de pacientes externos de administración oral y parenteral (SC o IM) durante el periodo de estudio, excluyendo cladribina por su administración anual y siponimod por comercializarse al final del periodo del estudio.

La principal limitación de nuestro estudio radica en su diseño unicéntrico. Pese a ello, y como punto fuerte, destaca el tamaño muestral consistente, así como la duración del estudio, ya que se han revisado los tratamientos durante un periodo de 5 años, tiempo continuo y óptimo para poder aportar resultados con mayor robustez, aunque consideramos que sería interesante realizar estudios de carácter multicéntrico en nuestra comunidad.

En la actualidad, existen nuevos tratamientos orales para abordar la EM, como ponesimod, ozanimod y diroximel fumarato, por lo que se ha modificado ligeramente el tratamiento de esta patología; no obstante, nuestro estudio puede ser un punto de partida inicial que refleja la práctica clínica diaria del tratamiento de la EM en estadios iniciales, pudiendo evaluarse en el futuro la persistencia y la adherencia de los nuevos tratamientos, y comparándolos con los fármacos incluidos en nuestro estudio al aportar mayor experiencia de uso en la práctica clínica diaria. En consecuencia, sería relevante llevar a cabo estudios futuros con los nuevos fármacos, e incluso incluir los tratamientos administrados por vía intravenosa para EMRR, con el fin de tener una visión global de los tratamientos disponibles para esta patología.

Como conclusiones, los motivos principales para cambios de tratamiento incluyen actividad clínica/radiológica y efectos adversos, consistentes con la evidencia disponible. En cuanto a la persistencia, la alta adherencia al tratamiento se asocia con una mayor persistencia terapéutica, y el tratamiento de primera línea presenta mayor persistencia que líneas posteriores de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alañón Pardo M, Áreas del Águila V, Rodríguez Martínez M. Persistencia al tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple: seguimiento farmacoterapéutico. Rev OFIL-ILAPHAR. 2018;28(3):238–46.

2. Boullosa-Lale S, González-Freire L, Martínez-Martínez L, Crespo-Diz C. Safety and persistence of dimethyl fumarate as a treatment for relapsing-remitting multiple-sclerosis. Farm Hosp. 2021;45(2):73–6. doi: 10.7399/fh.11567

3. Zanga G, Caruso D, Drzewiscki E, Smietniansky M, Esnaola y Rojas MM. Adherencia al tratamiento de la esclerosis múltiple en un programa de atención médica. Med(Buenos Aires). 2021;81:311–7. ISNN 1669-9106.

4. Vicente Iturbe C, Ara Callizo JR, Huarte Lacunza R, Navarro Aznárez H, Serrano Mislata N, Rabanaque Hernández MJ. Discontinuación y adherencia a largo plazo en la terapia con interferón beta en pacientes con esclerosis múltiple. Farm Hosp. 2012;36(2):77–83. doi: 10.1016/j.farma.2010.12.006

5. Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. 2017. 1–194 p. ISBN: 978-84-697-7198-3

6. Cox D, Stone J. Adherence from across the pond: six years of experience with beta-interferons for multiple sclerosis. Pharm J. 2003;271:649–53.

7. Rio J, Porcel J, Téllez N, Sánchez-Betancourt A, Tintoré M, Arévalo M, et al. Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. Mult

Scler. 2005;11:306–9.
8. Sopena Carrera L, Magallon Martínez A, Garcés Redondo M, Fresquet Molina R, Merchan Flores A, Salvador Salvador T. Analysis of adherence and associated risk factors in multiple sclerosis patients under disease-modifying therapy. OFIL-ILAPHAR. 2023;
9. Evans C, Marrie RA, Zhu F, Leung S, Lu X, Melesse DY, et al. Adherence and persistence to drug therapies for multiple sclerosis: A population-based study. Mult Scler Relat Disord. 2016;8:78–85. doi: 10.1016/j.msard.2016.05.006
10. Li P, Ladage VP, Berger J, Chahin S, Jhaveri M, Geremakis C, et al. Disease-Modifying Therapy Adherence and Associated Factors in a National Sample of Medicare Patients With Multiple Sclerosis. Value Heal. 2020;23(3):328–34. doi: 10.1016/j.jval.2019.10.011
11. Patti F, Chisari CG, D'Amico E, Annovazzi P, Banfi P, Bergamaschi R, et al. Clinical and patient determinants of changing therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis (SWITCH study). Mult Scler Relat Disord. 2020;42:102124. doi: 10.1016/j.msard.2020.102124
12. Nicholas JA, Edwards NC, Edwards RA, Dellarole A, Grosso M, Phillips AL. Real-world adherence to, and persistence with, once- and twice-daily oral disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol. 2020;20(1):281. doi: 10.1186/s12883-020-01830-0
13. Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D, Izquierdo G, Prat A, Girard M, et al. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(4):458–68. doi: 10.1136/jnnp-2018-319831
14. Lattanzi S, Danni M, Taffi R, Cerqua R, Carlini G, Pulcini A, et al. Persistence to oral disease-modifying therapies in multiple sclerosis patients. J Neurol. 2017;264(11):2325–9. doi: 10.1007/s00415-017-8595-8
15. Bawand R, Ghiasian M, Fathoallahi N, Moradi A. Effects of disease-modifying treatments discontinuation in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A 5 year prospective cohort study. Mult Scler Relat Disord. 2022;63:103857. doi: 10.1016/j.msard.2022.103857
16. Araujo L, Geertsen SS, Amedume A, Higuchi K, van Wingerden J. Persistence, Adherence, and Switching to Higher-Cost Therapy in Patients with Multiple Sclerosis Initiating Oral Disease-Modifying Therapies: A Retrospective Real-World Study. Neurol Ther. 2022;11(4):1735–48. doi: 10.1007/s40120-022-00404-1
17. Lahdenperä S, Soilu-Hänninen M, Kuusisto H, Atula S, Junnila J, Berglund A. Medication adherence/persistence among patients with active multiple sclerosis in Finland. Acta Neurol Scand. 2020;142(6):605–12. doi: 10.1111/ane.13301
18. Ferraro D, Camera V, Baldi E, Vacchiano V, Curti E, Guareschi A, et al. First-line disease-modifying drugs in relapsing–remitting multiple sclerosis: an Italian real-life multicenter study on persistence. Curr Med Res Opin. 2018;34(10):1803–7. doi: 10.1080/03007995.2018.1451311
19. Achaques Rodríguez M. Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple. Universidad Complutense de Madrid; 2020.
20. Zanga G, Drzewiscki E, Tagliani P, Smietniansky M, Esnaola y Rojas MM, Caruso D. Predictors of adherence and persistence to disease-modifying therapies in Multiple Sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2021;14. doi: 10.1177/17562864211031099
21. Neter E, Glass-Marmor L, Wolkowitz A, Lavi I, Miller A. Beliefs about medication as predictors of medication adherence in a prospective cohort study among persons with multiple sclerosis. BMC Neurol. 2021;21(1):136. doi: 10.1186/s12883-021-02149-0

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.