

## Adhesión terapéutica a tratamiento inmunomodulador de pacientes con esclerosis múltiple

Pino López-Méndez, Jordi Río, Ariadna Pérez-Ricart, Mar Tintoré, Jaume Sastre-Garriga, Ignacio Cardona-Pascual, M. Rosa Gómez-Domingo, Xavier Montalban

Servicio de Neurología; Hospital Universitario Insular de Gran Canaria; Las Palmas de Gran Canaria (P. López-Méndez). Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya, CEM-Cat (J. Río, M. Tintoré, J. Sastre-Garriga, X. Montalban); Servicio de Farmacia (A. Pérez-Ricart, I. Cardona-Pascual, M.R. Gómez-Domingo); Hospital Universitari Vall d'Hebron; Barcelona, España.

### Correspondencia:

Dr. Pino López Méndez. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Avda. Marítima del Sur, s/n. E-35016 Las Palmas de Gran Canaria.

### Declaración de intereses:

Los autores manifiestan la inexistencia de conflictos de interés en relación con este artículo.

Trabajo remitido de forma parcial como póster a la LXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología.

Aceptado tras revisión externa: 13.11.12.

### Cómo citar este artículo:

López-Méndez P, Río J, Pérez-Ricart A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Cardona-Pascual I, et al. Adhesión terapéutica a tratamiento inmunomodulador de pacientes con esclerosis múltiple. Rev Neurol 2013; 56: 8-12.

© 2013 Revista de Neurología

**Introducción.** El tratamiento inmunomodulador modifica el curso de la enfermedad en los pacientes con esclerosis múltiple. Es fundamental que el paciente cumpla adecuadamente con el tratamiento pautado.

**Objetivo.** Conocer la adhesión real al tratamiento inmunomodulador de primera línea e intentar averiguar qué factores pueden influir en el adecuado cumplimiento del tratamiento.

**Pacientes y métodos.** Es un estudio longitudinal retrospectivo observacional de los pacientes en seguimiento por el Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya del Hospital Universitari Vall d'Hebron que recogieron tratamiento inmunomodulador de primera línea (interferones o acetato de glatiramero) entre el 1 de enero de 2010 y el 30 de septiembre de 2011. La adhesión se midió utilizando el índice de posesión de medicación –*medication possession ratio* (MPR)–: se consideraron adherentes los pacientes con MPR mayor o igual al 80%.

**Resultados.** Estudiamos 975 pacientes. El tiempo medio de exposición a los inmunomoduladores durante el período de recogida fue de  $13,4 \pm 7,1$  años. El 85,2% de los pacientes tuvo una adecuada adhesión al tratamiento inmunomodulador. De 975 pacientes tratados, 134 precisaron cambiar a un segundo fármaco y 12 pacientes a un tercero. El cambio de fármaco mejoró la adhesión ( $p = 0,001$ ). La tasa anual de brotes fue de 0,23. Únicamente la presencia de brotes ( $p = 0,029$ ) y el fármaco utilizado ( $p = 0,044$ ) tuvieron influencia en la adhesión al tratamiento, de forma individual.

**Conclusiones.** La proporción de pacientes con adecuada adhesión al tratamiento en nuestro centro es alta. La tasa de brotes y el fármaco empleado son determinantes para ello. Se requiere un seguimiento estrecho y asesoramiento individualizado para mantener un buen cumplimiento terapéutico.

**Palabras clave.** Acetato de glatiramero. Adhesión terapéutica. Brote. Esclerosis múltiple. Interferón. Tratamiento inmunomodulador.

## Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica inflamatoria autoinmune que afecta al sistema nervioso central. Con el avance de la tecnología, se ha llegado al punto de hacer el diagnóstico de forma más precoz e iniciar el tratamiento en un estadio temprano de la enfermedad, previniendo así la discapacidad que subyace al proceso inflamatorio y el daño axonal propios de la enfermedad [1,2].

La aprobación en 1993 del primer tratamiento inmunomodulador para la esclerosis múltiple con interferón  $\beta$  supuso un hito en la atención a estos pacientes. Actualmente, en España, el tratamiento aceptado como de primera línea para la esclerosis múltiple, tanto en su forma recurrente remitente como en síndromes clínicos aislados, incluye interferón  $\beta$ -1a 22 o 44  $\mu\text{g}$  subcutáneo administrado tres veces a la semana, interferón  $\beta$ -1a 30  $\mu\text{g}$  intramuscular administrado una vez a la semana, interferón

$\beta$ -1b 250  $\mu\text{g}$  subcutáneo administrado en días alternos, y acetato de glatiramero 20 mg subcutáneo administrado diariamente [1].

La finalidad de estos tratamientos no es curativa, sino que pretende modificar el curso de la enfermedad, disminuir el número de brotes y la carga lesional en la resonancia magnética, y enlentecer la progresión de la enfermedad [2], pero para ello es fundamental que el paciente cumpla adecuadamente con el tratamiento pautado.

El cumplimiento adecuado o adhesión terapéutica se define como el grado de concordancia del paciente con la pauta, la dosis y la frecuencia de la medicación prescrita, y se mide de forma teórica por el índice de posesión de medicación –*medication possession ratio* (MPR)– [3], que indica la relación entre las dosis de fármaco dispensadas, o cobertura teórica, y las dosis necesarias, o cobertura real, tomando como referencia la siguiente vez en que el paciente acude a recoger medicación.

En la esclerosis múltiple, los factores que se han descrito como que pueden influir en el correcto cumplimiento terapéutico son: grado de discapacidad mayor medido por la escala del estado de discapacidad (EDSS) [4], olvido de la medicación, ansiedad ante la inyección, pérdida de eficacia percibida, efectos adversos, cansancio ante el tratamiento crónico [5] o frecuencia de la dosificación [6].

El objetivo de este estudio es conocer la adhesión real al tratamiento inmunomodulador de primera línea e intentar averiguar qué factores pueden influir en que los pacientes sean más o menos cumplidores en su tratamiento.

## Pacientes y métodos

Es un estudio longitudinal retrospectivo observacional de 975 pacientes en seguimiento por el Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya del Hospital Universitari Vall d'Hebron que recogieron tratamiento inmunomodulador (interferones o acetato de glatiramer) entre el 1 de enero de 2010 y el 30 de septiembre de 2011. La dinámica habitual de recogida de medicación es que, una vez iniciado el tratamiento, el paciente acude a control clínico y analítico semestral, donde se valida el tratamiento que el paciente deberá recoger periódicamente en la farmacia hospitalaria cada tres meses.

Las variables recogidas en nuestro estudio fueron sexo, edad, forma clínica de la esclerosis múltiple, tiempo de evolución de la enfermedad, tiempo total en tratamiento, grado de discapacidad medida con la EDSS al inicio del tratamiento, al final del período de recogida del fármaco y cada tres meses durante el período intermedio, número de brotes en el último año y progresión de la enfermedad. La progresión de la enfermedad se calculó como el aumento de la EDSS  $\geq 1,5$  puntos si se partía de una EDSS inicial de 0,  $\geq 1$  punto si se partía de una EDSS entre 1 y 3, o  $\geq 0,5$  puntos si se partía de una EDSS inicial  $\geq 3,5$  puntos.

El porcentaje de adhesión terapéutica ( $A$ ) se calculó como el número de dosis de fármaco dispensadas ( $D$ ) para un tiempo teórico de cobertura dividido entre el número de dosis necesarias ( $N$ ) multiplicado por 100. Las dosis necesarias ( $N$ ) se estimaron a partir del número de dosis del fármaco dispensadas ( $D$ ) menos el número de dosis remanentes ( $R$ ) que debía tener el paciente en el momento en que acudía a recoger nuevamente la medicación:  $A = [D / (D - R)] \times 100$ .

Se consideró como adherentes a aquellos pacientes cuyo grado de adhesión fuera  $\geq 80\%$  [6-9]. En los

casos en que los pacientes se habían adelantado al momento de recogida teórica de medicación que les correspondía, se consideró como adhesión = 100%. En aquellos casos en los que se produjo cambio de tratamiento, se estimaron dos porcentajes de adhesión, uno para cada fármaco.

## Análisis estadístico

Desde el punto de vista descriptivo, las variables numéricas se resumieron mediante sus medias, desviaciones estándares, valores mínimos y máximos, y las variables categóricas, por sus frecuencias absolutas y porcentajes.

Para estudiar posibles asociaciones entre variables categóricas, se aplicó el test de  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher. Si las variables numéricas seguían distribuciones normales entre los distintos grupos estudiados, para la comparación entre sus medias se utilizó la  $t$  de Student para dos grupos independientes y, en caso de no normalidad, el test no paramétrico de Mann-Whitney. Se intentó confirmar los hallazgos con análisis multivariante mediante regresión logística.

Un contraste de hipótesis se consideró estadísticamente significativo cuando  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se estudió una población de 975 pacientes en tratamiento inmunomodulador (interferones y acetato de glatiramer). Eran 681 mujeres (69,8%) y 294 hombres (30,2%) con una edad media al diagnóstico de  $30,4 \pm 8,9$  años y  $12,6 \pm 7,8$  años de evolución desde el inicio de la enfermedad. La forma clínica de esclerosis múltiple de los pacientes incluidos en el estudio era esclerosis múltiple recurrente remitente en el 83,6%, esclerosis múltiple secundaria progresiva en el 8,1% y síndromes clínicos aislados en el 8,4%, con un tiempo medio en tratamiento de  $7 \pm 4$  años.

El tiempo medio de exposición a los fármacos inmunomoduladores durante el período de recogida fue de  $13,4 \pm 7,1$  meses.

De los 975 pacientes tratados, 134 precisaron cambiar a un segundo fármaco y 12 a un tercero. No fue posible calcular el grado de cumplimiento terapéutico en 92 pacientes de los que precisaron un solo fármaco, 19 de los que cambiaron a un segundo y tres de los que necesitaron cambiar a un tercer fármaco, puesto que sólo recogieron medicación una sola vez en el período de estudio y no se pudo calcular el MPR.

**Tabla I.** Grado de adhesión según la necesidad de uno o más de los fármacos utilizados.

	No adhesión	Adhesión	<i>p</i> <sup>a</sup>
Fármaco 1 ( <i>n</i> = 883)	145 (16,4%)	738 (83,6%)	0,004
Fármaco 2 ( <i>n</i> = 115)	17 (14,8%)	98 (85,2%)	0,306
Fármaco 3 ( <i>n</i> = 9)	2 (22,2%)	7 (77,8%)	0,522

<sup>a</sup> Valor obtenido mediante el test de independencia de  $\chi^2$ .

**Tabla II.** Asociación entre la adhesión y el primer fármaco utilizado (*p* = 0,044)<sup>a</sup>.

	No adhesión		Adhesión	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
IFN $\beta$ -1b subcutáneo	51	18,5	224	81,5
IFN $\beta$ -1a intramuscular	32	13,3	209	86,7
IFN $\beta$ -1a subcutáneo 22 $\mu$ g	17	25	51	75
Acetato de glatiramero	18	11,5	139	88,5
IFN $\beta$ -1a subcutáneo 44 $\mu$ g	27	19	115	81
Total	145	16,4	738	83,6

IFN: interferón; <sup>a</sup> Valor obtenido mediante el test de independencia de  $\chi^2$ .

Dependiendo del número de fármacos utilizados, entre el 77,8-85,2% de los pacientes tiene una adecuada adhesión al tratamiento inmunomodulador, definida como cumplimiento de, al menos, el 80% del tratamiento (Tabla I).

El fármaco utilizado parece influir en la adhesión al tratamiento únicamente en el fármaco de primera elección (Tabla II), no así cuando necesitamos recurrir a un segundo o tercer fármacos inmunomoduladores. Sin embargo, se vio que el cambio de fármaco, y no el fármaco en sí mismo, mejora la adhesión (Tabla III).

La tasa anual de brotes en nuestra cohorte de estudio fue de 0,23, de manera que el 79,4% no tuvo brotes y el 20,6% sí los tuvo, hasta un máximo de tres brotes en el período estudiado. El 85,3% de los pacientes sin brotes y el 77,8% de los pacientes con brotes fueron adherentes al tratamiento (*p* = 0,029).

**Tabla III.** Mejoría de la adhesión con el cambio de fármaco (*p* = 0,011)<sup>a</sup>.

	Fármaco 2			
	No adhesión	Adhesión	Total	
Fármaco 1	No adhesión	10	18	28
	Adhesión	2	38	40
Total	12	56	68	

<sup>a</sup> Valor obtenido mediante el test de independencia de  $\chi^2$ .

El sexo (*p* = 0,170), la edad al diagnóstico (*p* = 0,343), el tiempo de evolución de la enfermedad (*p* = 0,313), el tiempo total de tratamiento (*p* = 0,159), la forma clínica de la enfermedad (*p* = 0,289) o la progresión de la EDSS (*p* = 0,470) no influyen en la adhesión terapéutica al tratamiento inmunomodulador de los pacientes con esclerosis múltiple. No se pudo calcular cómo influían estos factores en el cumplimiento de un tercer fármaco por el pequeño tamaño muestral del que disponíamos.

La variación de la EDSS durante el curso de la enfermedad permitió ver que el 35,7% de los pacientes progresó durante el período de seguimiento.

Al intentar confirmar los hallazgos con análisis multivariante mediante regresión logística, no se consiguieron resultados estadísticamente significativos.

## Discusión

El presente estudio analiza la adhesión al tratamiento inmunomodulador con interferón  $\beta$  o acetato de glatiramero. Los pacientes de nuestra serie presentan adhesión entre el 77,8-85,2%, dependiendo del número de fármacos utilizados.

La proporción de pacientes con adecuada adhesión al tratamiento en nuestro centro es alta, si bien tenemos que tener en cuenta que los datos expuestos se han recogido de forma retrospectiva y puede estar sobrestimando el nivel de adhesión. Otro factor que se debe tener en cuenta es que la adhesión puede variar en función de cuál sea el umbral que tomamos como referencia para considerar el buen o mal cumplimiento del paciente, por lo que debemos ser prudentes al comparar nuestros datos con los de otros estudios. Un reciente estudio [10] muestra una adhesión del 72,5% tomando como adherentes a aquellos pacientes con un MPR  $\geq$  95%. Sin embargo, otros autores [11] consideraron la ad-

hesión como MPR  $\geq$  85%, documentando una adhesión del 27-41% de los pacientes. En estudios en los que el umbral de adhesión es más bajo, con un MPR  $\geq$  50% [12], la media de adhesión durante el período de seguimiento fue del 61,5%. Si comparamos nuestros datos con estudios comparables metodológicamente [6], vemos que nuestra serie tiene una adhesión mayor a los fármacos inmunomoduladores de primera línea, pues es del 80%, mientras que aquellos documentaron un 62,3% de adhesión.

Si bien no era un objetivo primario del presente estudio, la diferente adhesión observada entre los diferentes productos podría estar en relación con las distintas posologías utilizadas por los diferentes fármacos inmunomoduladores, así como con el diferente perfil de efectos secundarios. Otros estudios [6,8] ya han demostrado que el interferón  $\beta$ -1a intramuscular tenía niveles más altos de adhesión en comparación con otros inmunomoduladores usados para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Esto se suele atribuir a su menor frecuencia de dosificación. No obstante, estudios metodológicamente diferentes [13] al nuestro defienden que el grado de adhesión no difiere entre unos pacientes y otros en función del tipo de inmunomodulador que usen.

Según nuestros datos, el cambio de fármaco, y no el fármaco en sí mismo, mejora la adhesión al tratamiento inmunomodulador, lo que iría en relación con la hipótesis de que la no adhesión de estos pacientes a un primer inmunomodulador fuera por efectos adversos o frecuencia posológica. Si lo comparamos con otros estudios [14], vemos que los pacientes adherentes a un segundo fármaco inmunomodulador representan el 55,6-64,4%, dependiendo de cuál sea el fármaco utilizado, mientras que el 85,2% de nuestros pacientes que requieren un segundo inmunomodulador cumple adecuadamente con su tratamiento.

Nuestros resultados indican que los pacientes más adherentes son, a su vez, aquellos con menor número de brotes, probablemente porque, al cumplir adecuadamente con su tratamiento, mantienen estable la enfermedad. Sin embargo, otras publicaciones [13] defienden que los pacientes con menor tasa anual de brotes son los menos adherentes, porque se encuentran bien, estables, y no es hasta que experimentan un cambio en el curso de su enfermedad cuando empiezan a cumplir con su tratamiento inmunomodulador.

En resumen, los datos del presente estudio demuestran que el nivel de adhesión en nuestra población es alto. Factores tales como el fármaco empleado o la tasa de brotes están en relación con dicha adhesión, por lo que se requiere un seguimiento estrecho y asesoramiento individualizado para mantener un buen cumplimiento terapéutico.

#### Bibliografía

- García-Merino A, Fernández O, Montalbán X, De Andrés C, Arbizu T. Documento de consenso sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple: escalado terapéutico. *Neurología* 2010; 25: 378-90.
- Río J, Comabella M, Montalbán X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 230-7.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44-7.
- Río J, Porcel J, Téllez N, Sánchez-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: 1-4.
- Costello K, Kennedy P, Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *Medscape J Med* 2008; 10: 225.
- Halpern R, Agarwal S, Dembek C, Borton L, López-Bresnahan M. Comparison of adherence and persistence among multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: a retrospective administrative claims analysis. *Patient Prefer Adherence* 2011; 5: 73-84.
- Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16: CD000011.
- 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.
- Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson JJ, Kamat S. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv Ther* 2011; 28: 51-61.
- Vicente-Iturbe C, Ara-Callizo JR, Huarte-Lacunza R, Nacarro-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* 2011; doi: 10.1016/j.farma.2010.12.006.
- Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, Chan A, Tankersley MA. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 89-100.
- Santolaya-Perrín R, Fernández-Pacheco García-Valdecasas M, Arteche-Eguizábal L, Gema Pérez-Pérez I, Muñoz-Muñoz N, Ibarra-Barrueta O, et al. Adherencia subóptima al tratamiento en la esclerosis múltiple. *Farm Hosp* 2011; doi: 10.1016/j.farma.2011.02.006.
- Hancock LM, Bruce JM, Lynch SG. Exacerbation history is associated with medication and appointment adherence in MS. *J Behav Med* 2011; 34: 330-8.
- Halpern R, Agarwal S, Borton L, Oneacre K, López-Bresnahan MV. Adherence and persistence among patients after one immunomodulatory therapy failure: retrospective claims analysis. *Adv Ther* 2011; 28: 761-75.

### Therapy adherence to immunomodulator treatment in patients with multiple sclerosis

**Introduction.** Immunomodulator treatment modifies the course of the disease in patients with multiple sclerosis. The patient's adequate adherence with the treatment regimen is absolutely essential.

**Aims.** To determine the real adherence with first-line immunomodulator treatment and to try to find out what factors may influence adequate adherence with the treatment.

**Patients and methods.** We conducted an observation-based, retrospective, longitudinal study of the patients being followed up by the Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya at the Hospital Universitari Vall d'Hebron that were given first-line immunomodulator treatment (interferons or glatiramer acetate) between 1st January 2010 and 30th September 2011. Adherence was measured using the medication possession ratio (MPR): patients with an MPR above or equal to 80% were considered to be compliers.

**Results.** We studied 975 patients. The mean time of exposure to immunomodulators over the collected period was  $13.4 \pm 7.1$  years. Altogether 85.2% of patients complied with the immunomodulator treatment adequately. Of a total of 975 patients treated, 134 needed to change to a second drug and 12 patients had to go on to a third. Changing the medication improved adherence ( $p = 0.001$ ). The annual rate of attacks was 0.23. Only the presence of attacks ( $p = 0.029$ ) and the drug used ( $p = 0.044$ ) had any influence on treatment adherence, on an individual basis.

**Conclusions.** The percentage of patients with adequate treatment adherence in our centre is high. The rate of attacks and the drug used play a decisive role. Close monitoring and personalised counselling are required to maintain good therapeutic adherence.

**Key words.** Attack. Glatiramer acetate. Immunomodulator treatment. Interferon. Multiple sclerosis. Therapy adherence.