

**TESIS DOCTORAL**  
**UNIVERSIDAD DE GRANADA**  
**FACULTAD DE FARMACIA**

Programa Oficial de Doctorado en  
Medicina Clínica y Salud Pública



**Implantación de un programa de  
atención farmacéutica para pacientes  
externos con esclerosis múltiple**

Tomás Sánchez Casanueva

Granada, 2014

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Tomás Sánchez Casanueva  
D.L.: GR 1825-2014  
ISBN: 978-84-9083-008-6



El doctorando Tomás Sánchez Casanueva y los directores de la tesis José María Tenías Burillo, Miguel Ángel Calleja Hernández y Fernando Martínez Martínez garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada 1 de Noviembre de 2013

Director/es de la Tesis

Doctorando

Fdo.: Dr. D. José María Tenías Burillo

Fdo.: D. Tomás Sánchez Casanueva

Fdo.: Dr. D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Fdo.: Dr. D. Fernando Martínez Martínez



## AGRADECIMIENTOS

Esta tesis ha sido un proyecto largo y no exento de dificultades, pero gracias a las siguientes personas he logrado finalizarlo con gran orgullo. Quisiera reconocerles la ayuda y el apoyo que me han dado, y que tanto he necesitado para realizar este trabajo:

A mis directores de tesis, Chema y Miguel Ángel, por el tiempo y la confianza que me han dado. Sus consejos, paciencia, conocimientos y experiencia han sido indispensables.

A mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital General de Tomelloso y del Hospital General La Mancha Centro. Este trabajo les supuso una labor añadida, pero siempre me ayudaron con todo aquello que les pedí.

A los propios pacientes por su colaboración y su tiempo.

A mis amigos de toda la vida, con los que siempre he podido contar.

A mis padres Margarita y Santos, a mi hermano Claudio Jesús, por estar siempre cuando les he necesitado, por su apoyo, sus ánimos, su amor incondicional y por creer siempre en mí.

A Rosa, Ignacio y Rosa por animarme y estar siempre atentos al desarrollo de este proyecto.

A mi novia Esther, por animarme e inspirarme a emprender este proyecto, sin el germen de sus ideas no hubiese sido posible obtener estos frutos. Por compartir siempre conmigo los éxitos y las dificultades, por animarme y empujarme siempre hacia adelante en los momentos difíciles.



## **RESUMEN DE LA TESIS PARA SU INCLUSIÓN EN LA BASE DE DATOS DE TESIS DOCTORALES (TESEO)**

**Justificación:** En la actualidad existe poca evidencia publicada respecto a los resultados de un programa de atención farmacéutica (AF) específico sobre pacientes con esclerosis múltiple (EM). Los tratamientos de estos pacientes producen numerosos efectos secundarios y complicaciones derivadas de su administración parenteral. La actuación del farmacéutico a nivel de la AF es muy importante para obtener unos resultados satisfactorios del tratamiento.

**Hipótesis:** La puesta en marcha de un programa de AF específico para pacientes con EM debe mejorar la detección de problemas relacionados con los medicamentos (PRM), la identificación, prevención y resolución de los resultados negativos asociados a la medicación (RNM) así como lograr obtener una mayor satisfacción en dichos pacientes.

### **Objetivos:**

- Implantar un programa de AF específico para pacientes con EM con el fin de analizar sus efectos sobre la satisfacción percibida, la adherencia, la detección de PRM y sobre la detección, prevención y resolución de RNM.
- Conocer la satisfacción percibida por los pacientes diagnosticados de EM con la unidad de AF a pacientes externos del servicio de farmacia hospitalaria antes y después la implantación del programa.
- Identificar posibles PRM.
- Detectar, prevenir y resolver posibles RNM.
- Determinar el cumplimiento (adherencia) al tratamiento inmunomodulador por parte de los pacientes externos con EM.
- Conocer la demografía de los pacientes con EM en nuestro medio así como la prevalencia de los distintos tipos de EM.
- Analizar los tratamientos con fármacos inmunomoduladores: que fármacos se han utilizado, duración de los tratamientos y motivos de cambio de tratamiento.
- Describir las reacciones adversas a los tratamientos inmunomoduladores.
- Estudiar los tratamientos domiciliarios para conocer las posibles comorbilidades que puedan presentarse en nuestros pacientes.



- Detectar la existencia o no de interacciones medicamentosas.
- Analizar las posibles alteraciones analíticas debidas a las terapias con interferón (IFN).

**Metodología:** Se trata de un programa de AF con un diseño pre-post exposición, longitudinal, prospectivo de 6 meses de duración (del 1 de junio a 31 de diciembre de 2011) sobre pacientes con EM tratados con los fármacos inmunomoduladores disponibles para el manejo de la EM dispensados en el del Hospital General de Tomelloso y en el Hospital General La Mancha Centro de Alcázar de San Juan: IFN- $\beta$ 1a intramuscular (IM) (Avonex®), IFN- $\beta$ 1a subcutáneo (SC) (Rebif®), IFN- $\beta$ 1b SC (Betaferon® y Extavia®) o Acetato de Glatirámico (Copaxone®).

De manera retrospectiva, en los pacientes incluidos en el estudio, se analizaron datos históricos de variables relacionadas con los tratamientos inmunomoduladores recibidos, con la adherencia, con la seguridad, así como determinados parámetros analíticos en el caso de los interferones.

**Resultados:** se seleccionaron 68 pacientes, 32 (47,1%) del Hospital General de Tomelloso y 36 (52,9%) del Hospital General La Mancha Centro. Ninguno de los pacientes abandonó el tratamiento durante el periodo de estudio. La media de edad fue de  $40,5 \pm 8,8$ : 19 hombres (27,9%) y 49 mujeres (72,1%), con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente en 66 casos (97,1%) y de esclerosis múltiple secundaria progresiva en 2 casos (2,9%)

Los 68 pacientes recibieron 95 tratamientos inmunomoduladores en total, siendo el más frecuente el interferón que en diferentes presentaciones supuso el 75,8% de las terapias. El tipo de tratamiento inmunomodulador de inicio cambió considerablemente, con un predominio del Betaferon® en las fases iniciales. De manera paulatina se fueron incorporando otros medicamentos.

De los 95 tratamientos administrados, cerca de una cuarta parte sufrieron cambios por diferentes motivos, sobre todo Tysabri® y Betaferon®. El motivo más frecuente de cambio fue una respuesta subóptima. De los 68 pacientes la mayoría (77,9%) no sufrió cambios en el tratamiento inmunomodulador.

En la fecha de cierre del seguimiento (31 de diciembre de 2011) la duración mediana de los tratamientos fue de 39,5 meses, con un rango de 6,5 a 172 meses.

En todos los pacientes se pudo medir la adherencia media acumulada. La diferencia entre la adherencia previa y durante el periodo de estudio no fue significativa: % Adherencia previa (max 100%) - % Adherencia durante el periodo de estudio (max 100%) = -1,12 (IC 95%= -3,39 – 1,14; p= 0,326).

Las reacciones adversas fueron frecuentes en los pacientes en tratamiento con interferón y solamente en tres casos no se registró ningún efecto adverso. La mayoría de fueron síntomas pseudogripales, seguidos de reacciones locales, cefalea y astenia. En los casos tratados con acetato de glatirámico hubo una menor frecuencia de efectos adversos, con un predominio de reacciones en el lugar de inyección. Para el manejo de los efectos adversos 38 pacientes en tratamiento con interferón (74,5%) necesitaron tomar antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Entre los pacientes con tratamientos domiciliarios (n=34) predominaron como indicación la depresión, la hipertensión arterial, la ansiedad, el asma y la fatiga que acumularon más de la mitad de los casos. Se registraron hasta 48 principios activos prescritos como tratamientos domiciliarios. Los principios activos más prescritos entre los pacientes con tratamiento domiciliario fueron la amantadina, la levotiroxina y el lorazepam que supusieron una quinta parte de las prescripciones. No se detectó ninguna interacción entre los tratamientos inmunomoduladores y los domiciliarios.

Entre los parámetros analíticos de los pacientes tratados con IFN, se alcanzaron valores mínimos por debajo de los intervalos de referencia en al menos el 25% de los pacientes para la hemoglobina y leucocitos y algo menos para las plaquetas. De forma similar, aproximadamente el 25% de los pacientes alcanzaron valores por encima de los normal en las transaminasas y bilirrubina. La creatinina se mantuvo dentro de los límites de referencia en todos los casos. La mayoría de parámetros analíticos siguieron una distribución normal excepto las transaminasas y bilirrubina con una distribución Log-normal. Los niveles mínimos de hemoglobina y leucocitos se alcanzaron en la mitad de los casos a partir de los 6 años de tratamiento, y la hipertransaminasemia a los 4 años y medio.

Se recogieron 29 encuestas de las 32 entregadas a los pacientes del hospital de Tomelloso (90,6%). No se pudieron obtener del hospital de Alcázar. Para cada apartado de preguntas los resultados fueron:

- Zona y proceso de dispensación: En general, los resultados previos y posteriores a la intervención son similares, sin diferencias significativas

- Habilidades del farmacéutico, confianza e interés: En este apartado se observan mejoras significativas ( $p < 0,001$ ) en todos los ítems.
- Información recibida: La información recibida por el paciente sobre su tratamiento fue valorada positivamente y mejoró de forma significativa ( $p < 0,001$ ) en todos los aspectos valorados tras la intervención.
- Satisfacción global: De manera global, la satisfacción fue alta y mejoró significativamente ( $p = 0,016$ ) tras la intervención de atención farmacéutica.

Se intervino sobre 13 de los 32 pacientes del hospital de Tomelloso (40,6%). La mayoría de los RNM (61,5%) fueron clasificados como de “inseguridad no cuantitativa”, siendo el PRM desencadenante de los mismos la “probabilidad de efectos adversos” como consecuencia de las reacciones en lugar de inyección. El resto de RNM (38,5%) fueron debidos a que 2 pacientes (15,4%) no tomaban AINES para el manejo de los síntomas pseudogripales característicos de los IFN y también debidos a que 3 pacientes (23,1%) seguían sufriendo efectos adversos de tipo pseudogripal a pesar de tomar una dosis de AINES antes o después de la administración del tratamiento inmunomodulador. Los dos medicamentos más implicados fueron el Avonex® seguido por el Betaferon®, suponiendo ambos más del 60% de los casos.

Para intentar solucionar el problema se realizó una intervención educativa sobre la forma de uso y administración del medicamento. También se recomendó la toma de AINES o tomarlos antes y después de la administración del IFN, en aquellos en los que persistían los síntomas pseudogripales a pesar de tomar una dosis de AINES.

En todos los casos la comunicación fue verbal, pero quedó registrada en la historia farmacoterapéutica y siempre fue aceptada por el paciente. Al final solo se resolvió el RNM en 9 de las 13 intervenciones.

### **Conclusiones:**

1. La implantación de un programa de atención farmacéutica para pacientes con esclerosis múltiple ha supuesto una mejora significativa de su satisfacción percibida con la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos.
2. Los resultados negativos asociados a la medicación fueron sobre todo debidos a los efectos adversos de los tratamientos inmunomoduladores. Siempre se realizaron intervenciones para resolverlos todos, siendo solucionados en más de las dos terceras partes de los mismos.

3. La adherencia acumulada a los fármacos inmunomoduladores fue muy elevada (>95%), sin diferencias entre las previas y posteriores a la implantación del programa. Además el 86,2% de los pacientes del hospital de Tomelloso se declararon como adherentes.
4. La prevalencia de la forma de esclerosis múltiple remitente recurrente y el mayor número de casos observado entre las mujeres es concordante con la evidencia disponible. También hubo un predominio de las terapias con interferón probablemente debido a su fecha de introducción, al ser el primer fármaco inmunomodulador disponible.
5. En concordancia con la evidencia disponible predominaron las reacciones adversas locales, seguidas de los efectos adversos pseudogripales en el caso de los interferones. En algunos pacientes tratados con interferón se produjo un cambio de tratamiento por esta causa. Pero el principal motivo de cambio fue la presencia de una respuesta subóptima.
6. Como en otros estudios y en consonancia con las advertencias de las fichas técnicas de los interferones se ha contrastado que producen alteraciones analíticas a nivel del recuento celular (anemia, leucopenia, trombocitopenia), así como una elevación de los niveles de transaminasas y de bilirrubina.
7. Debido a su efectividad a largo plazo, los tratamientos inmunomoduladores se han mantenido durante largos periodos de tiempo (de entre 6,5 a 172 meses)
8. De entre las comorbilidades características de los pacientes con EM, en nuestros pacientes predominaron los tratamientos domiciliarios indicados para el manejo de la depresión, la ansiedad, la fatiga, el dolor y la espasticidad.
9. No se detectaron interacciones medicamentosas entre los tratamientos inmunomoduladores y los domiciliarios.



<b>ÍNDICE</b>	<b>Página</b>
<b>I INTRODUCCIÓN</b>	<b>1-42</b>
1. Esclerosis múltiple	1
1.1 Definición y tipos	1
1.2 Epidemiología	2
1.3 Gravedad	4
1.4 Coste económico-social	12
1.5 Tratamiento	15
1.5.1 Tratamiento de la EM progresiva en adultos	15
1.5.2 Tratamiento de la EMRR en adultos	18
2. Estudios sobre el papel del papel del farmacéutico en la EM	31
3. Unidad de dispensación a pacientes externos	38
<b>II JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>43-44</b>
<b>III METODOLOGIA</b>	<b>45-55</b>
1. Diseño	45
2. Población	45
3. Variables	46
4. Obtención de la información	49
5. Estrategias de análisis	55
<b>IV RESULTADOS</b>	<b>56-74</b>
1. Descriptivo	56
2. Tratamientos inmunomoduladores	57
3. Cambios de tratamiento	59
4. Duración de tratamiento inmunomodulador	61
5. Adherencia al tratamiento inmunomodulador	62
6. Monitorización de reacciones adversas al tratamiento inmunomodulador	63
7. Tratamientos domiciliarios:	64

8. Parámetros analíticos de los pacientes tratados con IFN	66
9. Cuestionarios	69
10. Intervención farmacéutica según el programa Dáder	73
<b>V DISCUSIÓN</b>	<b>75-95</b>
1. Recapitulación interpretada de los principales resultados	75
2. Interpretación de los resultados obtenidos atendiendo la evidencia disponible	77
3. Limitaciones y puntos fuertes del estudio	93
4. Implicaciones para la práctica clínica y/o salud pública	94
5. Nuevas perspectivas para futuras investigaciones	95
<b>VI CONCLUSIONES</b>	<b>96-97</b>
<b>VII ANEXOS</b>	<b>98-111</b>
<b>VIII BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>112-134</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

## Página

<b>Tabla 1.</b> Epidemiología norte-sur de la EM en España	3
<b>Tabla 2.</b> Descriptivos generales de los casos de EM por centros de asistencia	56
<b>Tabla 3.</b> Fármacos inmunomoduladores administrados	57
<b>Tabla 4.</b> Frecuencias y motivos de cambios en el tratamiento inmunomodulador	59
<b>Tabla 5.</b> Reacciones adversas asociadas a tratamiento con interferón	63
<b>Tabla 6.</b> Reacciones adversas asociadas a tratamiento con acetato de glatirámero	63
<b>Tabla 7.</b> Indicaciones de los tratamientos domiciliarios	64
<b>Tabla 8.</b> Principios activos de los tratamientos domiciliarios	65
<b>Tabla 9.</b> Descriptivos de los niveles extremos alcanzados por los parámetros analíticos	66
<b>Tabla 10.</b> Resultados de la intervención farmacéutica	74

## ÍNDICE DE FIGURAS

## Página

<b>Figura 1.</b> Distribución anual de los tratamientos inmunomoduladores de inicio	58
<b>Figura 2.</b> Cambios en el tratamiento (número de veces por paciente)	60
<b>Figura 3.</b> Duraciones de los tratamientos inmunomoduladores en la fecha de cierre del estudio	61
<b>Figura 4.</b> Niveles medios e intervalo de confianza del 95% de la adherencia al tratamiento inmunomodulador previa y durante el periodo de estudio	62
<b>Figura 5.</b> Histograma de los parámetros analíticos	67
<b>Figura 6.</b> Curvas de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta alcanzar los valores mínimos de hemoglobina, leucocitos e hipertransaminasemia	68
<b>Figura 7.</b> Respuestas relacionadas con la zona y proceso de dispensación	69
<b>Figura 8.</b> Respuestas relacionadas con las habilidades del farmacéutico, confianza e interés	70
<b>Figura 9.</b> Respuestas relacionadas con la información recibida sobre el tratamiento	71
<b>Figura 10.</b> Satisfacción global	72



## **ABREVIATURAS Y SIGLAS**

AF: atención farmacéutica  
AINES: antiinflamatorias no esteroideos  
ALT: alanina aminotransferasa  
AST: aspartato aminotransferasa  
AQoL: assessment of quality of life scale  
BDI: beck depression inventory  
CVRS: calidad de vida relacionada con la salud  
EDSS: escala expandida del estado de discapacidad  
EM: esclerosis múltiple  
EMEA: agencia europea del medicamento  
EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva  
EMPR: esclerosis múltiple progresiva recidivante  
EMRR: esclerosis múltiple recidivante remitente  
EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva  
EQ-5D: Euro quality of life 5D  
FAMS: functional assessment of multiple sclerosis  
FDA: food and drug administration  
FIS: fatigue impact scale  
HLA: human leucocyte antigens  
HR: hazard ratio  
IC: intervalo de confianza  
IFN: interferón  
Ig: inmunoglobulina  
IM: intramuscular  
IV: intravenoso  
Hb: hemoglobina  
LMSQoL: leeds multiple sclerosis quality of life  
MIU: millones de unidades internacionales  
MSFC: multiple sclerosis functional composite  
MSQLI: multiple sclerosis quality of life inventory  
MSQoL-54: multiple sclerosis quality of life 54  
MSQoL: multiple sclerosis quality of life

MuSIQoL: multiple sclerosis international quality of life

OR: odds ratio

PIB: producto interior bruto

PRM: problemas relacionados con los medicamentos

RMN: resonancia magnética nuclear

RNM: resultados negativos asociados a la medicación

SC: subcutáneo

SF-12: 12 item short form health survey

SF-36: 36 item short form health survey

SIP: sickness impact profile

SNC: sistema nervioso central

UNDS: united kingdom disability scale

UPE: unidad de dispensación a pacientes externos

VO: via oral



# **I INTRODUCCIÓN:**

## **1. Esclerosis múltiple**

### **1.1 Definición y tipos<sup>1</sup>**

La esclerosis múltiple (EM) se caracteriza por la tríada de inflamación, desmielinización y gliosis (tejido cicatricial), dando lugar a lesiones (placas) que suelen ocurrir en diferentes instantes y en distintas localizaciones del sistema nervioso central (SNC) (es decir, están diseminadas en tiempo y espacio). Las placas varían de 1 ó 2 mm a varios centímetros.

Su origen es desconocido. La teoría más aceptada es que la EM comienza como una enfermedad autoinmune mediada por linfocitos autoreactivos. Más tarde la enfermedad está dominada por la activación microglial y la neurodegeneración crónica.

En más de la mitad de los enfermos, los autoanticuerpos específicos de mielina estimulan la desmielinización y activan a los macrófagos y las células de microglia (fagocitos del SNC derivados de médula ósea) que fagocitan los restos de mielina. Al avanzar las lesiones proliferan los astrocitos.

Las manifestaciones de la enfermedad varían desde un cuadro benigno hasta otro de afección incapacitante y evolución rápida que obliga a hacer profundos ajustes en el modo de vida. Su evolución incluye recaídas-remisiones, o puede ser progresiva. Se han descrito cuatro tipos de EM:

A) Esclerosis múltiple recidivante remitente (EMRR), que comprende 85% de los casos de EM al inicio y se caracteriza por ataques discretos con evolución de días o semanas (rara vez de horas).

A menudo se produce la recuperación completa en las semanas o meses siguientes. Sin embargo, si se afecta gravemente la deambulación durante un ataque, alrededor de la mitad de los enfermos no mejorarán. En el lapso intercrítico están estables las funciones neurológicas.

B) Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP), que siempre comienza en la misma forma que la EMRR. Sin embargo, en algún punto la evolución clínica de la

forma recidivante cambia, al grado que se produce un deterioro continuo de las funciones, sin relación con los ataques agudos (que pueden continuar o cesar en la fase progresiva). La EMSP origina un grado mayor de discapacidad neurológica fija que la EMRR. Para pacientes con EMRR, el riesgo de desarrollar EMSP es cercano al 2,5% por año, lo que significa que la mayor parte de EMRR finalmente evolucionarán a EMSP. Esta última parece representar una etapa tardía de la misma enfermedad subyacente en forma de EMRR.

- C) Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP), que explica alrededor de 15% de los casos. Las personas no experimentan ataques sino un deterioro funcional constante desde que se inicia la enfermedad. Comparada con la EMRR, la distribución por género es más equitativa, la enfermedad inicia en etapas avanzadas de la vida (mediana de edad cercana a 40 años) y la incapacidad se desarrolla con rapidez (al menos con respecto al inicio del primer síntoma clínico). Se desconoce si la EMPP es una forma poco común de la misma enfermedad subyacente en forma de EMRR o si es una enfermedad distinta.
- D) Esclerosis múltiple progresiva recidivante (EMPR), que se sobreañade a EMPP y EMSP y que comprende alrededor de 5% de los casos de EM. A semejanza del paciente con EMPP, los que sufren EMPR tienen un deterioro incesante en su evolución desde que comienza la enfermedad. Sin embargo, a semejanza de lo que ocurre en la EMSP, a veces se sobreañaden ataques a su evolución progresiva

## **1.2 Epidemiología**

La EM es el trastorno inflamatorio más común del SNC y la segunda causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes, con inicio en torno a los 25-35 años de edad<sup>2</sup>.

En una revisión del año 2010<sup>3</sup> se desechó la posibilidad de que existiese un gradiente latitudinal de incidencia mayor en el hemisferio norte derivado de datos de estudios en Europa y en América del Norte. A pesar de la mayor prevalencia detectada en estudios previos se descartó la posibilidad de que existiese un gradiente norte-sur. La posibilidad de que existiese un gradiente norte-sur en el hemisferio sur está basada en unos pocos

estudios en Australia y Nueva Zelanda, pero con una alta fiabilidad y basándose en una población muy homogénea, por lo que se mantiene la controversia en el hemisferio sur. Lo que sí parece estar demostrado es el aumento de la incidencia de la EM, sobre todo en mujeres, que se correlaciona aparentemente con la influencia de factores ambientales que actúan sobre grupos y poblaciones mucho más que individualmente.

#### **Epidemiología de la EM en España<sup>4</sup>**

Hay varios estudios publicados en España. Si lo ordenamos siguiendo en función de su localización geográfica se observa que no existe un gradiente norte-sur:

**Tabla 1.** Epidemiología norte-sur de la EM en España

Localización	Prevalencia	Incidencia
	(casos por 10 <sup>5</sup> habitantes)	(casos por 10 <sup>5</sup> habitantes/ año)
Gijón (Asturias) <sup>5</sup>	65,1	3,7
Santiago de Compostela <sup>6</sup>	79	5,3
Cataluña <sup>7</sup>	6,5	
Osona (Cataluña) <sup>8</sup>	58	
Valladolid <sup>9</sup>	58,3	
Salamanca <sup>10</sup>	10,6	0,6
Calatayud (Aragón) <sup>11</sup>	58	
Segovia, Sempere y Clavería <sup>12</sup>	56	3,2
Teruel (Aragón) <sup>13</sup>	32	2,2
Móstoles <sup>14</sup>	43,4	
Menorca <sup>15</sup>	68,6	3,4
Alcoy <sup>16, 17</sup>	17	2,24
Vélez (Málaga) <sup>18</sup>	53	
Provincia de Málaga <sup>19</sup>	11	
Lanzarote <sup>20</sup>	15	
La Palma <sup>21</sup>	42	2,25
Las Palmas <sup>22</sup>	12	0,6
Gran Canaria <sup>22</sup>	6,2	

### 1.3 Gravedad<sup>23</sup>

Por su gran efecto incapacitante, la EM provoca una pérdida importante en la calidad de vida, en general mayor a la producida por otras enfermedades crónicas y con empeoramiento en más de las dos terceras partes de los pacientes tras su diagnóstico<sup>24</sup>. En una revisión de 80 estudios de calidad de vida relacionados con la salud (CVRS) realizados en Canadá, Noruega, España y Estados Unidos se muestra que el 50% de los pacientes presentaron problemas en la realización de las tareas cotidianas y laborales a los 10 años del inicio de la enfermedad, necesitaron de un apoyo para caminar tras 15 años y requirieron silla de ruedas a los 25 años. Otro estudio mostró la presencia de un deterioro progresivo de la CVRS a medida que evoluciona la enfermedad, valorable mediante la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) de Kurtzke con valores desde el 0 (exploración neurológica normal), pasando por el 5 (Capacidad de andar unos 200 metros sin ayuda ni descanso. Discapacidad lo suficientemente grave como para afectar a la actividad diaria habitual), por el 9,5 (Paciente encamado y no válido total, incapaz de comunicarse eficazmente y de comer o de deglutir) y acabando en el 10 (Muerte por EM)<sup>25</sup>

Para valorar el impacto de la EM en la práctica clínica se utilizan escalas como la EDSS de Kurtzke<sup>26</sup> y la Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)<sup>27</sup>. La EDSS permite determinar el grado de discapacidad de los pacientes, pero tiene desventajas: deficiente fiabilidad entre observadores, limitada sensibilidad al cambio, naturaleza métrica no lineal, excesiva dependencia de la deambulación, inadecuada cuantificación de la función mental y visual, y ausencia de valoración del dolor, la vitalidad/fatiga o el nivel de bienestar. La MSFC permite la valoración de la deambulación y de los miembros superiores y la realización de un test cognitivo. Sin embargo, su aplicación debe realizarse por personal experto y se excluyen factores incapacitantes de tal relevancia como la fatiga y la espasticidad.

Para valorar la CVRS existen cuestionarios validados en español entre los cuales cabe destacar el cuestionario genérico Medical Outcomes Study 36-item Short Form (SF-36)<sup>28-30</sup> y el cuestionario específico de EM Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQoL-54)<sup>31, 32</sup>. El SF-36 es uno de los más utilizados, se realiza en un tiempo estimado de 5-20 minutos. Se basa en el análisis de 36 ítems sobre la función física, el dolor corporal, la salud general, la vitalidad, la función social, el estado emocional y la

salud mental. Sin embargo, no considera otros aspectos relevantes para los pacientes con EM como los problemas de sueño, las alteraciones sexuales o los trastornos cognitivos.

El MSQoL-54 se trata de un cuestionario cuya cumplimentación requiere unos 15-20 minutos. Parte del cuestionario genérico SF-36, al que se añaden 18 ítems específicos de la EM relacionados con el descanso, el dolor, la preocupación por la salud, la función sexual, la actividad cognitiva, la función social y la calidad de vida en general. Las ventajas que presenta respecto a otros cuestionarios son fundamentalmente su fiabilidad, su corta duración de administración y la posibilidad de comparación con otras enfermedades o con la población general, al tener como núcleo el cuestionario genérico SF-36<sup>31</sup>. Sin embargo, presenta una baja correlación con las medidas de discapacidad (EDSS)<sup>33</sup> y 'efecto suelo' para la subescala física, derivado de esta limitación estructural en el SF-36<sup>24</sup>.

Los cuestionarios de CVRS permite valorar el impacto de la EM de una manera más amplia que otras mediciones utilizadas para la evaluación de actividad de la enfermedad (resonancia magnética, las tasas de recaída y las escalas EDSS o MSFC)<sup>34</sup>. También permiten identificar y valorar tanto las necesidades del paciente como la existencia de posibles complicaciones no detectadas aún por el médico<sup>24</sup>. La CVRS podría considerarse como un factor predictivo del impacto de la enfermedad en las dimensiones físicas y psicológicas<sup>34, 35</sup>.

Los principales factores físicos que afectan a la calidad de vida de los pacientes con EM son la discapacidad funcional (alteraciones motoras o sensitivas), la fatiga, el dolor y los problemas sexuales o urinarios<sup>35</sup>.

- Discapacidad funcional: ha mostrado correlacionarse con la CVRS de los pacientes con EM. Se ha observado un descenso significativo de la CVRS según el Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) en pacientes con una discapacidad moderada o grave (EDSS > 3)<sup>36</sup> donde la discapacidad está relacionada con la movilidad, la sintomatología y el bienestar emocional. Un estudio sobre 166 pacientes con un tiempo de evolución entre inferior a 5 años y superior a 15 mostró que la alteración de la marcha y la función visual se consideran dos problemas principales que afectan al estado funcional United Kingdom Disability Scale (UNDS)<sup>37</sup>. La afectación de los distintos dominios de la CVRS ha mostrado estar relacionada con la evolución de la discapacidad a lo largo de la enfermedad.



Mientras que en estadios tempranos (EDSS: 0-3) las dimensiones más afectadas son el dolor corporal y la vitalidad, a medida que progresa la enfermedad (EDSS > 6) se afectan más aquellas dimensiones del cuestionario SF-36 relacionadas con la función física<sup>38</sup>.

Sin embargo el déficit funcional objetivo no siempre se corresponde con la percepción subjetiva de los pacientes<sup>37</sup>. En el análisis del grado de relación entre la discapacidad, según la escala EDSS y la CVRS se han observado resultados variables<sup>24, 25, 34, 39</sup>. La escala EDSS refleja sobre todo el grado de discapacidad observada por el profesional en función de las alteraciones motoras o sensitivas presentadas por el paciente. Además, la valoración de la discapacidad se ha relacionado estadísticamente con los siguientes dominios de la CVRS (FAMS): movilidad, sintomatología y bienestar emocional<sup>36</sup>. Pero esta escala no valora la gravedad percibida por el paciente y no se encuentra relacionada con dominios de la CVRS tales como dolor, estado emocional, salud mental<sup>40</sup>, satisfacción general, fatiga, bienestar social y otras preocupaciones<sup>36</sup>.

- Fatiga: es otra de las consecuencias de la EM que se muestra con una elevada prevalencia. Pero la valoración de su impacto no ha sido suficientemente reconocida sobre todo debido a que no se contempla dentro de la EDSS ni en algunos cuestionarios de calidad de vida como EuroQoL (EQ-5D)<sup>41</sup>.

Se ha demostrado que la fatiga asociada a la EM perturba de manera importante las relaciones sociales y laborales de los pacientes<sup>42, 43</sup>, llegando incluso a ser la mayor causa de desempleo<sup>43, 44</sup>. También se ha demostrado que la fatiga repercute significativamente en los dominios mentales y físicos de la CVRS (SF-36), y su influencia en esta última es independiente de la puntuación de la EDSS<sup>45</sup>.

- Dolor: afecta al 29-86% de los pacientes<sup>46</sup> y afecta negativamente a las actividades de la vida cotidiana y a la CVRS<sup>46-49</sup>. Produce una disminución de la vitalidad, el empeoramiento de la función física y el deterioro de la salud mental (SF-36)<sup>47</sup>. El efecto más relevante parece producirse sobre la salud mental, originándose una estrecha correlación con el dolor crónico, medido a través del Assessment of Quality of Life Scale (AQoL)<sup>49</sup> y asociándose con factores que repercuten en la CVRS, como la fatiga, la depresión y los trastornos del sueño (SF-36)<sup>50</sup>.

- Problemas sexuales y urinarios: Un estudio en Noruega mostró que el 53% de los pacientes con una puntuación de la EDSS < 4 presentaron problemas sexuales, y el 44%, disfunción vesical<sup>51</sup>. En los casos con una puntuación de EDSS > 4, estos porcentajes se incrementaron hasta el 86 y 81%, respectivamente. Los pacientes con alteraciones sexuales presentaron una reducción significativa de la calidad de vida (SF-36), independientemente del estado de discapacidad (EDSS). Otros estudios también confirmaron el impacto de las alteraciones vesicales y sexuales en la calidad de vida de los pacientes (MSQoL)<sup>52</sup>. El 79% de los varones y el 49% de las mujeres tenían disfunción vesical moderada o grave. Además el 50% de los varones y el 15% de las mujeres manifestaron estar insatisfechos con su vida sexual, siendo los principales problemas el hecho de alcanzar y mantener la erección en el caso de los hombres, y alcanzar el orgasmo y la falta de interés sexual en el caso de las mujeres.

El estado psicológico derivado de la presencia de depresión, ansiedad, pérdida de las funciones cognitivas y actitud frente a la enfermedad (estrategias de afrontamiento) también repercute notoriamente en la calidad de vida de los pacientes<sup>35</sup>.

- Depresión: es uno de los factores con mayor impacto en la CVRS<sup>53-55</sup>. Se ha llegado a considerar como una variable independiente asociada al empeoramiento de la CVRS en relación a la percepción de la salud y las limitaciones derivadas de la disfunción física (MSQoL-54)<sup>56</sup>. También se ha sugerido su posible implicación tanto como un factor intermedio en el efecto de la discapacidad (EDSS) sobre la salud mental/general (SF-36), como un factor moderador de la repercusión de la discapacidad (EDSS) en la función física (SF-36)<sup>57</sup>. Varios estudios han mostrado la asociación entre la depresión y secuelas de la EM como fatiga, disfunción física, alteraciones cognitivas y dolor<sup>58</sup>. Además, la depresión se ha relacionado con el deterioro cognitivo, peor adhesión al tratamiento inmunosupresor e incluso con la aparición de ideas suicidas<sup>59</sup>.

Debido a la importancia de las consecuencias de la depresión y su repercusión en la CVRS de los pacientes, debería realizarse una valoración sistemática del estado depresivo de los pacientes con EM después del diagnóstico y a lo largo de la enfermedad<sup>59</sup>. Se han propuesto diversas recomendaciones y algoritmos de manejo

de la depresión<sup>59, 60</sup> basándose en el cuestionario Beck Depression Inventory (BDI), seguido de una entrevista diagnóstica con preguntas sobre la historia clínica previa de alteraciones depresivas en aquellos pacientes con puntuaciones del BDI > 13. En el caso de confirmarse el diagnóstico de depresión, los pacientes deberían tratarse con agentes antidepresivos o terapia cognitiva<sup>59, 60</sup>.

- La ansiedad también repercute considerablemente en el empeoramiento de la CVRS de los pacientes con EM<sup>54</sup>. La información disponible sugiere que la ansiedad podría considerarse como un factor intermedio en el efecto de la discapacidad (EDSS) en la salud mental/general (SF-36)<sup>57</sup>. Además, la ansiedad modifica el efecto negativo de la discapacidad en tres de las cuatro escalas de la salud física del SF-36<sup>57</sup>.
- Los trastornos cognitivos afectan a entre el 40-60% de los pacientes con EM<sup>61</sup>. El deterioro cognitivo no es global, incidiendo principalmente en la velocidad de procesamiento de la información y la memoria episódica y de trabajo<sup>62</sup>, aunque habitualmente la afectación es leve<sup>63</sup>. Sin embargo, las alteraciones cognitivas repercuten notoriamente en las actividades de la vida diaria, implicando una mayor dependencia para el cuidado personal, colaboración para el desarrollo de las tareas de hogar, reducción de la participación en las actividades sociales e incremento del desempleo<sup>64-66</sup>. Los primeros estudios que mostraron esta repercusión ya sugirieron que el deterioro cognitivo podría ser un factor importante en la determinación de la calidad de vida del paciente<sup>66</sup>. En un estudio realizado sobre 29 pacientes no se logró demostrar la existencia de asociación entre el deterioro cognitivo y la calidad de vida (MSQoL-54)<sup>67</sup>, otro estudio sobre 209 pacientes logró confirmar su correlación con la valoración general de la calidad de vida, movilidad, sintomatología, fatiga y bienestar emocional/sociofamiliar (FAMS)<sup>68</sup>. Sería recomendable valorar las funciones cognitivas y emocionales para interpretar mejor la percepción de la CVRS, pero el nivel de función cognitiva debe considerarse con precaución a la hora de analizar la CVRS, puesto que sería posible que la discapacidad cognitiva produjera una sobreestimación de la CVRS del paciente<sup>69</sup>.
- Actitud frente a la enfermedad: entendida como los esfuerzos realizados para dominar, reducir o tolerar las posibles amenazas o superar las limitaciones personales, han mostrado su influencia en el dominio mental y la valoración global

de la CVRS (MSQoL-54) de los pacientes con EM<sup>70</sup>. Recientes estudios han proporcionado información adicional acerca de los tipos de estrategias de afrontamiento utilizadas por los pacientes con EM, mostrando una menor confianza en estrategias dirigidas al problema o en las estrategias de actitud positiva, y una mayor utilización de estrategias de afrontamiento por evitación<sup>70</sup>. Además, otro estudio puso de manifiesto diferencias entre el tipo de EMSP y de EMPP. Los pacientes con EMSP presentaron peores condiciones en la función mental (depresión y ansiedad) y la mayoría de dominios de la CVRS (autocuestionario SEP-59), y tendieron a utilizar más estrategias de afrontamiento centradas en la situación emocional que estrategias dirigidas a la resolución de la causa del problema. Los pacientes con EMPP presentaron mejores condiciones y utilizaron preferentemente estrategias de afrontamiento de tipo instrumental dirigidas a la búsqueda de apoyo material para sobrellevar su enfermedad<sup>71</sup>.

Los pacientes con EM frecuentemente manifiestan la estigmatización que la patología produce en el entorno del paciente, así como la pérdida de relaciones o amistades<sup>72</sup>. La repercusión de la EM en las relaciones sociales se produce fundamentalmente a consecuencia de la sintomatología clínica presentada, el empeoramiento de la enfermedad o su curso clínico inestable, la fatiga y la limitación de la movilidad, repercutiendo notoriamente en la calidad de vida global de los pacientes (SF-36)<sup>73</sup>. Las relaciones familiares pueden verse también afectadas a consecuencia de las frecuentes discusiones y conflictos con las personas encargadas del cuidado de los pacientes<sup>72</sup>. Los datos disponibles confirman el impacto negativo de la enfermedad en la CVRS de los pacientes (SF-36) y de los cuidadores<sup>74</sup>. En ambos casos, existe una mayor afectación del dominio mental de la CVRS. En el caso de los cuidadores, se ha detectado una correlación entre la reducción de la salud mental y la existencia de ansiedad, depresión y un mayor número de horas al cuidado del paciente<sup>74</sup>. Además, la estrecha relación con el paciente, ya sea padre, hijo o cónyuge, ha mostrado también relacionarse con el empeoramiento general de la calidad de vida del cuidador (SF-36)<sup>73</sup> y, en especial, del dominio mental (SF-12)<sup>74</sup>.

Un estudio realizado en pacientes con EMRR con diagnóstico reciente y sin tratamiento mostró que los pacientes con empleo estable y al menos 13 años de escolarización presentaban mayor puntuación en la mayoría de los dominios del cuestionario MSQoL-54 de CVRS que los desempleados con un nivel de estudios bajo<sup>74</sup>. Es importante

resaltar también que el desempleo incrementa la dificultad de adaptación y disminuye la autoestima<sup>72</sup>, y que los pacientes que continúan con su actividad laboral o académica presentan una mejor calidad de vida<sup>75</sup>.

### **Impacto del tratamiento en la calidad de vida**

La evaluación de la eficacia del tratamiento generalmente se basa en la evolución de la función física y en los hallazgos en la resonancia magnética y no refleja la situación global y multidimensional de la CVRS del paciente. Más allá de la función física, existen otros factores (síntomas sensoriales, factores sociales, psicológicos o emocionales) que influyen notoriamente tanto en la evolución de la EM como en la eficacia del tratamiento, y que deben tenerse en cuenta<sup>76</sup>. Estos factores cambian más rápidamente que la discapacidad, por lo que para poder adaptar correctamente las estrategias terapéuticas a las necesidades reales de los pacientes, es preciso realizar un análisis detallado de éstos en intervalos más regulares<sup>77</sup>.

La incorporación de los cuestionarios de CVRS en el seguimiento de los pacientes con EM puede servir como herramienta para optimizar su tratamiento farmacológico. Dicho tratamiento podría influir en la mejora de la CVRS a consecuencia de su repercusión en la evolución de la enfermedad<sup>35</sup>. Sin embargo, también puede modificar negativamente algunos aspectos de la CVRS debido al desarrollo de efectos adversos o a la limitación de la autonomía laboral/ personal del enfermo<sup>35</sup>.

Sin embargo, la pauta de administración y la eficacia percibida por el paciente no influyeron significativamente en el cumplimiento ni en la CVRS<sup>78</sup>.

Los estudios realizados acerca de las distintas terapias inmunomoduladoras y su repercusión en la CVRS han sido numerosos. Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo en 718 pacientes con EMSP mostró un ligero efecto positivo en la CVRS Sickness Impact Profile (SIP) en la rama de tratamiento con IFN- 1b, que alcanzó significación estadística en la subescala física a los 6, 12 y 36 meses<sup>79</sup>. Otro ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con EMSP mostró una mejoría significativa en ocho de las 11 subescalas del Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI) y una tendencia a ella en otras tres en los pacientes tratados con IFN-β1a intramuscular (IM)<sup>80</sup>.

En pacientes con EMRR, la administración de IFN-β1a IM no supuso cambios significativos en las subescalas del cuestionario SF-36, salvo un empeoramiento de la

función física<sup>81</sup>. No obstante, en otros estudios, dicho tratamiento en pacientes naive con EMRR permitió atenuar la enfermedad y mejorar la CVRS (EQ-5D), especialmente en la parte descriptiva de la utilidad y de la ansiedad<sup>82</sup>.

Un análisis global de pacientes con EM (incluyendo EMRR, EMSP y EMPP) tratados con agentes inmunomoduladores (IFN- $\beta$ 1a, IFN- $\beta$ 1b, acetato de glatirámero) no logró demostrar diferencias significativas en la CVRS medida con los cuestionarios SF-36 o Subjective Estimation of Quality of Life (SQoL) respecto a los pacientes no tratados<sup>83</sup>. Sin embargo, otros estudios mostraron una mejoría significativa de la CVRS global Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life (LMSQoL)- desde el primer mes de tratamiento con agentes inmunomoduladores (IFN- $\beta$ 1a, IFN- $\beta$ 1b o acetato de glatirámero), alcanzando un pico máximo a los nueve meses y manteniéndose significativamente elevada durante los tres años del estudio<sup>84</sup>. Esta mejoría no se correlacionó con la edad, duración de la enfermedad o discapacidad (EDSS), por lo que no debería seleccionarse el tratamiento de los pacientes en base a estos factores. Tampoco se correlacionó con el número de recaídas, lo cual implica que este parámetro no permite predecir el efecto de la enfermedad en la CVRS. Del mismo modo, no se detectaron diferencias significativas entre los pacientes con EMRR y EMSP, ni entre los distintos fármacos empleados en el tratamiento.

En contraposición, sí se han constatado diferencias en la repercusión de los distintos fármacos inmunomoduladores en otros aspectos relacionados con la CVRS en pacientes con EM, como la depresión. Algunos pacientes en tratamiento con IFN- $\beta$  podrían ser más vulnerables a la depresión, especialmente aquellos casos con antecedentes de ésta<sup>85</sup>,<sup>86</sup>. De hecho, se ha descrito el impacto negativo del tratamiento con IFN- $\beta$  en el dominio mental de la CVRS (MSQoL-54) y la depresión ha mostrado ser uno de los principales factores predictivos de una pobre calidad de vida<sup>87</sup>. Sin embargo, el acetato de glatirámero no ejerce ningún efecto negativo en cuanto al desarrollo de depresión, por lo que es el tratamiento de elección en el caso de pacientes con historia clínica depresiva<sup>58</sup>. Además, este fármaco podría ejercer un efecto antidepresivo debido al aumento del factor neurotrófico derivado del cerebro, de la estimulación de la neurogénesis o de su actividad antiinflamatoria<sup>88, 89</sup>.

Otro de los principales factores predictivos de una pobre CVRS (MSQoL-54) es la fatiga<sup>87</sup>. En relación a este factor se han detectado diferencias entre la administración de IFN- $\beta$  y acetato de glatirámero según la Fatigue Impact Scale (FIS). La administración de acetato de glatirámero parece disminuir la fatiga en una proporción

significativamente mayor de pacientes, tanto en la puntuación global de la FIS como en sus subescalas física y cognitiva<sup>90</sup>. Estudios posteriores sobre el efecto del acetato de glatirámero mostraron una reducción significativa de la intensidad de la fatiga (FIS)<sup>91</sup> y mejora de la CVRS (LMSQoL) de los pacientes<sup>92</sup>. Asimismo, se ha detectado que el cambio de la terapia de IFN  $\alpha$  acetato de glatirámero contribuye significativamente al descenso de la percepción de la fatiga por parte del paciente<sup>93</sup>.

La influencia de la medicación en otros aspectos de la CVRS, como la disfunción urinaria, no se ha estudiado mucho. La escasa información disponible muestra la influencia beneficiosa, en pacientes con EMRR, del tratamiento a largo plazo con acetato de glatirámero en el desarrollo de síntomas de disfunción del tracto urinario inferior, retrasando su aparición o permitiendo la estabilización sintomática<sup>93</sup>.

La mayoría de ensayos clínicos en fase III dirigidos a la evaluación de los distintos agentes farmacológicos empleados en la EM no contemplan el análisis de la CVRS dentro de sus objetivos. Los estudios pivotaes de natalizumab (AFFIRM y SENTINEL)<sup>94</sup> incluyeron dicha evaluación y mostraron una mejoría de las puntuaciones en las subescalas de salud física y mental del cuestionario SF-36, así como su correlación con la discapacidad (EDSS), la aparición de recaídas y la carga lesional en resonancia magnética. En el estudio AFFIRM donde se evaluó la eficacia y seguridad de natalizumab en la EMRR, su administración logró mejorar significativamente el dominio físico de la CVRS desde las 24 semanas del inicio del tratamiento, alcanzando una mejoría significativa a los dos años en los dominios físico y mental del SF-36. Asimismo, en el estudio SENTINEL, el tratamiento conjunto de natalizumab e IFN- $\beta$ 1a IM permitió la mejora significativa de la CVRS en los dominios de salud física y mental del SF-36 a los dos años de tratamiento. Esta mejora de la CVRS se produjo incluso en pacientes con progresión de la discapacidad o que recayeron durante el período de estudio.

#### **1.4 Coste económico-social<sup>95</sup>**

La EM se encuentra entre las 20 enfermedades que más coste suponen para la sociedad<sup>96</sup>. Debido a su prevalencia, historia natural, características y a su tratamiento es una de las enfermedades con un mayor impacto económico y social. Además es una enfermedad crónica, muy incapacitante y que afecta sobre todo a adultos en edades

alrededor de los 30 años, afectando a su productividad laboral y calidad de vida. Además, los pacientes van acumulando discapacidad sin que la EM afecte sustancialmente a su esperanza de vida, generando con ello importantes costes. Este coste mayoritariamente es soportado por el propio paciente, pero también por su entorno cercano (familia, cuidadores) y por la sociedad, repercutiendo sobre la economía del país. De hecho en un estudio se estimó que el coste de la EM, teniendo en cuenta solamente los costes directos (sanitarios y no sanitarios) suponía el 1% del presupuesto sanitario belga<sup>97</sup>. También se ha publicado que la EM puede suponer al enfermo hasta el 40% de dinero que gana en su vida<sup>98-100</sup>.

En general, los costes que no asume directamente el Sistema Público de Salud tales como los derivados de las pérdidas de productividad, de los cuidados informales y los costes directos no médicos son los que dominan los costes de la EM<sup>101</sup>, los cuales se han visto que pueden llegar a ser hasta cinco veces mayores que los sanitarios en Europa<sup>102</sup>.

Se han realizado estudios en diversos países europeos<sup>101,103-105</sup>. En año 2000 para el Reino Unido se determinó un coste medio por paciente/año de 16.717 libras, y de 1,34 billones de libras anuales para la sociedad inglesa en global. También en el año 2000, para Alemania se estimó un coste medio por paciente/año de 65.400 marcos, y de 7,85 billones de marcos para la sociedad. En los dos estudios los costes directos, son algo mayores que los indirectos (54-57,5% respecto del coste total). El tratamiento inmunomodulador supondría entre el 1% y el 5% del coste global. En Suecia<sup>106</sup>, se determinó un coste de 53.250 euros de media por paciente/año, sobre todo debido a los costes directos. En España<sup>103</sup> en función del grado de gravedad según la escala EDSS los costes (directos e indirectos) se estiman en 10.425 € paciente/ año para las puntuaciones de EDSS 0-1 en 45.264 € para una puntuación de 7 y en 65.693 € para las puntuaciones de 8-9

En un estudio sobre 1909 pacientes de EEUU tratados con agentes modificadores de la enfermedad<sup>107</sup> el coste medio anual por paciente fue de 47.215 dólares: 62,8% debido a los costes directos (34% debido a tratamiento inmunomodulador), 37,2% costes indirectos y 9,8% debido a cuidados informales. Los costes intangibles se estimaron en 15.315 dólares por paciente. En otro estudio<sup>108</sup> con 13.186 de varios países europeos, en los que calcularon los costes y su progresión con la discapacidad que resultaron encontrarse entre 18.000 y 62.000 euros/paciente/año, además de 13.000 euros/paciente de costes intangibles.



En Australia<sup>109</sup> los costes directos se encontraron de media entre 14.276 \$ americanos por paciente (46,4% debido al tratamiento inmunomodulador) y los indirectos sobre 10.610 \$, aumentando en ambos casos con la severidad de la enfermedad (a mayor puntuación en EDSS, y en la fase secundaria progresiva).

Entonces los costes totales por paciente variarían entre 6.000 y 91.000 euros anuales, siendo la mayoría indirectos. También aumentarían con la progresión de la discapacidad.

Se ha calculado que en España los tratamientos inmunomoduladores suponen entre 10.000-16.000 euros por paciente/año lo que se corresponde con entre el 1%<sup>104</sup> y el 22%<sup>108</sup> del coste global.

En un estudio que comparó diferentes países europeos<sup>108</sup>, los costes del tratamiento inmunomodulador respecto a los costes totales de la EM oscilan entre el 10% (Reino Unido) y el 25% (Alemania) del global, en España es del 21%. El % de pacientes que usan tratamientos inmunomoduladores también varía de entre el 20,6 % (Reino Unido) y el 52,4% (España). El coste del tratamiento médico de la EM ha aumentado en Estados Unidos un 35% entre el año 1995 (9.515 \$ por paciente/año) y el año 2004 (12.879 \$), sobre todo debido al tratamiento inmunomodulador (61,4% del coste médico total)<sup>110</sup>.

El coste anual de la EM para la sociedad ha sido estimado en varios países: fue de entre 542 millones de libras<sup>111</sup> y 1'2 billones de libras esterlinas<sup>98</sup> para la sociedad inglesa, de 7,5 millones de dólares<sup>112</sup> para la sociedad noruega, ó de 502 millones de dólares para la sociedad canadiense lo que supone el 0'07% del PIB de este país<sup>99</sup>. En Australia el coste total anual para la sociedad australiana se estimó en 450 millones de dólares americanos (0'07% del PIB), con un coste de 29.070 dólares por paciente y de 23 dólares por cada ciudadano australiano<sup>113</sup>. En todos estos casos resultaron predominantes los costes derivados de las pérdidas de productividad (indirectos) y debidos a los cuidados informales.

Algunos estudios<sup>99, 114</sup> han estimado que, en toda la vida del paciente, la EM costaría a la sociedad entre 300.000 y 400.000 dólares por paciente.

Existen trabajos que evalúan los costes intangibles de la EM<sup>103-108</sup> como consecuencia de las pérdidas de calidad de vida del paciente. Son difíciles de cuantificar pero estos trabajos los estiman entre 6.000 y 28.000 euros por paciente y año. El coste de los brotes también ha sido estudiado. En EEUU los costes directos derivados del diagnóstico y tratamiento de un brote se estiman en 1.847 dólares<sup>115</sup>. En varios trabajos

europeos<sup>1, 103-108, 116-119</sup> se ha estimado el coste de un brote de una forma indirecta, como una diferencia de costes entre pacientes que sufren un brote y los que no, obteniéndose valores de entre 350 y 3096 euros por paciente y brote.

## 1.5 Tratamiento

### 1.5.1 Tratamiento de la EM progresiva en adultos<sup>120</sup>

El tratamiento dirigido a la fase progresiva de la EM es más difícil que el tratamiento de las formas recurrentes. Terapias inmunosupresoras tales como la radiación linfoide total (TLI), ciclosporina, metotrexato, 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA), ciclofosfamida, mitoxantrona, azatioprina, interferón, esteroides, inmunoglobulinas intravenosas (Ig IV), y plasmaféresis han demostrado por lo menos algunos efectos positivos en la clínica de la forma progresiva. Sin embargo, todos estos inmunosupresores inespecíficos sufren el mismo defecto básico: pueden detener temporalmente un curso progresivo, pero es difícil o peligroso emplearlos para más de uno o dos años. Por lo tanto, ya que EM es una enfermedad de decenios, no de meses, el tratamiento inmunosupresor es sólo una solución temporal.

Los ensayos clínicos han encontrado generalmente una limitada o nula eficacia de los tratamientos disponibles de los pacientes con EM progresiva secundaria y primaria. Además, la mayoría de los ensayos no duran más de dos o tres años, dan sólo pistas acerca de los resultados a largo plazo del tratamiento y los pacientes pueden diferir notablemente de aquellos que han sido tratados en ensayos clínicos. A pesar de estos obstáculos, se deben tomar decisiones terapéuticas. El tratamiento debe de ser individualizado sobre la base de la progresión de la enfermedad, así como la preferencia del paciente y del médico.

- **Azatioprina:** titulada hasta una dosis de 2 mg/kg/día, ha sido estudiada tanto en la forma remitente-recurrente como en la progresiva desde 1971. Un metanálisis de cinco ensayos doble ciegos y dos ciegos, aleatorios y controlados sobre el uso de azatioprina en EM mostró sólo una pequeña diferencia después de dos años a favor

de la azatioprina<sup>121</sup>. El estudio llegó a la conclusión de que el perfil de efectos secundarios supera cualquier pequeño beneficio clínico.

- **Cladribina:** es un potente agente inmunosupresor útil en el tratamiento de la leucemia de células pilosas, pareció ser beneficioso en un estudio de pacientes con EM crónica progresiva<sup>122</sup>. En un ensayo multicéntrico posterior, con 159 pacientes con EM progresiva no hubo ninguna diferencia significativa entre los grupos en términos de puntuación de EDSS en el transcurso del estudio. Sin embargo, los resultados de estudios de RMN fueron significativamente diferentes: el grupo de Cladribina tuvo una reducción del 90 % en el número de lesiones a nivel de T1 en el mes seis, que persistieron tras 24 meses de seguimiento, mientras que el grupo de placebo se produjo una reducción de 33 y 50 % en el sexto mes y al final del estudio respectivamente. En un tercer estudio de 159 pacientes con EM progresiva (progresiva secundaria en un 70 %, primaria progresiva en un 30 %) se encontró que el tratamiento con Cladribina no previno más la atrofia cerebral en comparación con placebo<sup>123</sup>.
- **Glucocorticoides:** bolos IV mensuales de glucocorticoides, normalmente 1000 mg de metilprednisolona, se utilizan en muchas instituciones para el tratamiento de la EMPP o secundaria solos o en combinación con otros medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores. En un ensayo de metilprednisolona en EMSP, 108 pacientes recibieron a metilprednisolona IV (500 mg o 1000 mg) cada ocho semanas durante dos años<sup>124</sup>. A pesar de que no había ninguna diferencia en la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento que experimentaron una progresión sostenida de la discapacidad, el tiempo de aparición de la misma se retrasó en el grupo de dosis mayor
- **Ciclofosfamida:** parece ser más eficaz en pacientes menores de 40 años, especialmente en aquellos que han estado en la fase de progresiva durante menos de un año. Es inefectiva para la EMPP.

Los efectos adversos de la ciclofosfamida son numerosos incluyendo náuseas, vómitos, infección, alopecia de cuero cabelludo, supresión gonadal, irregularidades menstruales, menopausia prematura y cistitis hemorrágica.

- **Ciclosporina:** En un gran ensayo multicéntrico de ciclosporina en los Estados Unidos<sup>125</sup> y en Londres<sup>126</sup> encontraron que la ciclosporina (a una dosis media de 7,2 mg/kg / día) tiene un efecto beneficioso, aunque modesto, en aminorar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, su utilidad clínica es limitada debido a una estrecha relación de beneficio a riesgo.
- **Acetato de glatirámico:** un estudio fase III multicéntrico aleatorizado, controlado con placebo de acetato de glatirámico para la EMPP de 943 pacientes fue prematuramente detenido porque no había ningún efecto de tratamiento discernible en la variable principal<sup>127</sup> (tiempo hasta una progresión confirmada de la discapacidad) entre los participantes del estudio, lo que puede haber contribuido a los resultados negativos del estudio. Estos datos no excluyen la posibilidad de que el acetato de glatirámico puede utilizarse en EMPP, ya que en la actualidad no existe ningún tratamiento aprobado para EMPP.
- **Interferones:** La eficacia del interferón (IFN) se ha documentado ampliamente en pacientes con EMRR. Sin embargo, una revisión sistemática identificó sólo dos ensayos controlados aleatorios de IFN- $\beta$  para el tratamiento de la EMPP<sup>128</sup>. Uno evaluó IFN- $\beta$ 1a<sup>129</sup> y los otros IFN- $\beta$ 1b<sup>130</sup>. En el análisis, con un total de 123 pacientes, el tratamiento con IFN- $\beta$  no reduce la progresión<sup>128</sup> de la discapacidad. Las pruebas son contradictorias sobre la efectividad de los interferones en pacientes con EMSP.
- **Metotrexato:** es un conocido polisacárido utilizado ampliamente en otras enfermedades como la artritis reumatoide. Un ensayo controlado aleatorizado que evaluaba metotrexato oral en la EM progresiva encontró una tendencia no estadísticamente significativa de mejora en los síntomas y los resultados radiográficos<sup>131, 132</sup>.
- **Mitoxantrona:** es un análogo de antraciclina que se utiliza como un agente quimioterapéutico para algunos tipos de cáncer. A pesar de que un ensayo aleatorio pequeño encontró que mitoxantrona es eficaz para pacientes con empeoramiento de

su EMRR o EMSP, el riesgo de cardiotoxicidad y potencial para el desarrollo de leucemia con mitoxantrona limita su utilidad.

Las guías de la Academia Americana de Neurología (AAN) recomiendan que, debido a su toxicidad y la evidencia algo limitada de beneficio, mitoxantrona debe reservarse para los pacientes con una progresión rápida de la enfermedad en los que han fracasado otras terapias<sup>133</sup>.

- **Natalizumab:** su eficacia en el tratamiento de la EM progresiva secundaria es desconocido<sup>134</sup> y no ha sido estudiado en pacientes con EMPP
- **Rituximab:** en el estudio OLYMPUS no demostró ser beneficioso para prolongar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad<sup>134</sup>.
- El **trasplante de células madre hematopoyéticas** ha mostrado ser prometedor en pacientes con formas progresivas de EM<sup>135-137</sup> y en aquellos pacientes con EMRR refractaria<sup>138</sup>.
- **Infusiones de inmunoglobulinas intravenosas (Ig IV):** algunos ensayos clínicos han estudiado la Ig IV en la forma progresiva de la EM, y estos han mostrado poco o ningún beneficio<sup>139</sup>

### 1.5.2 Tratamiento de la EMRR en adultos<sup>140</sup>

Ciertos agentes inmunomoduladores, incluyendo el IFN- $\beta$ 1a, IFN- $\beta$ 1b, acetato de glatirámico y natalizumab, han demostrado importantes efectos beneficiosos para los pacientes con EMRR:

- Reducción de la tasa de recaídas
- Una menor progresión de la discapacidad
- Una acumulación más lenta de lesiones detectada por resonancia magnética (RMN)

Por tanto, los pacientes con un diagnóstico de EMRR definitiva deben comenzar un tratamiento con interferón o acetato de glatirámico. La mayor parte de la respuesta

inmune en la EM ocurre en la fase temprana de la enfermedad. Esto está demostrado porque la mayoría de las lesiones detectadas por gadolinio ocurren en las fases tempranas de la EM y que la tasa de recaída disminuye durante historia natural de la enfermedad. Las etapas posteriores de la EM son por lo general, menos inflamatorias y más degenerativas.

Por lo tanto, el tratamiento de la EM debe ser precoz y agresivo. Los ensayos clínicos muestran que el tratamiento precoz con interferones reduce la tasa de ataques, si se mide clínicamente o por resonancia magnética, en pacientes con síndromes clínicamente aislados que sugieran la presencia de la EM.

La variedad de discapacidades de pacientes y las variaciones en el curso de la EM dificultan la elección del tratamiento para el paciente.

**Interferones:** Se han investigado varios interferones beta para el tratamiento de la EMRR. A continuación se presenta una discusión de los diferentes tipos de interferón.

- **IFN-β1b (Betaferon®):** el primer medicamento aprobado por la FDA para su uso en la EM fue el IFN-β1b recombinante (Betaferon®). Es una citocina que modula la capacidad de la respuesta inmune, aunque se desconoce su mecanismo exacto de acción en la EM<sup>141</sup>. La eficacia del IFN-β1b fue demostrada en un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 372 pacientes con EMRR que fueron asignados al azar a uno de los siguientes grupos: Betaferon® 1,6 millones de unidades internacionales (MIU) cada día; Betaferon® 8 MIU cada 48h; o placebo<sup>142</sup>. Después de dos años, la tasa anual de exacerbaciones fue significativamente inferior para ambos grupos de tratamiento y parece ser dosis relacionada; la frecuencia de las recaídas fue 1,27/año en el grupo de placebo, en comparación con 1,17/año y 0,84 por año en los grupos de Betaferon® para la dosis baja y alta, respectivamente. A los cinco años de seguimiento, la incidencia de la progresión de la enfermedad fue menor en el grupo de IFN-β1b de 8 MIU en comparación con el grupo de placebo (35 frente a 46 %) <sup>143</sup>. También hubo una disminución de 30 % en la tasa anual de exacerbación en el grupo tratado más de cinco años. A pesar de que esto no fue estadísticamente significativo, se mantuvo la tendencia de beneficio de tratamiento.

IFN-β1b es administrado cada 48 horas por vía subcutánea (SC) por el propio paciente. El perfil de efectos secundarios es similar a otros interferones. No todos los pacientes responden al fármaco, y con el tiempo, todos los pacientes han tenido ataques adicionales. Además, el 34 % de los pacientes desarrollan anticuerpos neutralizantes que podrían reducir la eficacia clínica del fármaco<sup>144</sup>.

El estudio INCOMIN comparó IFN-β1b con IFN-β1a IM en 188 pacientes con EMRR y encontró que el primero era más eficaz en los resultados clínicos y de RMN<sup>145</sup>. El diseño de los ensayos no era ciego, pero si aleatorizado y los resultados clínicos fueron consistentes con los resultados de RMN. Durante más de dos años, significativamente más pacientes que recibieron IFN-β1b permanecieron libre de recaída que los asignados al IFN-β1a (51 frente a 36 %, el riesgo relativo de recaída 0,76, IC 95%= 0,59-0,9); del mismo modo, más pacientes que recibieron IFN-β1b permanecieron libres de nuevas lesiones T2 en la RMN (55 frente a 26 %, el riesgo relativo de recaída de nuevas lesiones T2 fue de 0,6, IC 95%= 0,45-0,8). En contraste con los resultados del INCOMIN, un estudio abierto danés multicéntrico con 310 pacientes con EMRR comparó IFN-β1a (Rebif®) 22 µg SC una vez por semana con IFN-β1b (Betaferon®) 250 µg SC cada 48 h y encontró que la tasa de recaída fue similar en ambos grupos.

- **IFN-β1a (Avonex®):** la eficacia del IFN-β1a (Avonex®) IM en pacientes con EMRR fue demostrada en un estudio doble ciego, aleatorizado de 301 pacientes<sup>146</sup>. Se administraron inyecciones IM semanales de 6 millones de unidades (30 µg) de Avonex® o placebo<sup>146</sup>. Tras más de dos años, el tratamiento con Avonex® tuvo como resultado una reducción en la tasa anual de exacerbaciones en comparación con placebo (0,61 y 0,9, respectivamente), una disminución en el volumen de lesión de RMN (media de 74 frente a 122) y menos pacientes con progresión en un punto sobre la EDSS (22 frente a 35 %). En un posterior ensayo, aleatorizado, doble ciego, una dosis mayor de Avonex® (60 µg por semana) no fue superior a 30 µg<sup>147</sup>. Como se mencionó anteriormente, Avonex® también puede tener efectos beneficiosos sobre la función cognitiva<sup>148</sup>. Los efectos adversos con Avonex® son similares a los que tienen otros interferones. Aproximadamente de 2 a 5 % de los pacientes desarrollan anticuerpos neutralizantes que pueden limitar su eficacia con el tiempo.

- **IFN-β1a (Rebif®):** el beneficio de la inyección SC de IFN-β1a (Rebif®) fue establecido en el ensayo doble ciego PRISMS que asignó aleatoriamente 560 pacientes con EMRR a placebo, 22 µg o 44 µg de Rebif® tres veces por semana durante dos años<sup>144</sup>. El tratamiento con 22 o 44 µg se asoció con una reducción significativa en la tasa de recurrencia (27 y 33 %, respectivamente) en comparación con placebo. El tratamiento también reduce la carga de lesión de RMN para las dosis altas y bajas (1.2 y 3,8%) frente a un aumento en el grupo de placebo (10,9%). El perfil de efectos secundarios era similar a los otros interferones. Aproximadamente el 24 % del grupo de 22 µg y 13 % del grupo de 44 µg desarrollaron anticuerpos neutralizantes, pero esto no afectó al número medio de recaídas

En una extensión, pacientes aleatorios originalmente con el placebo comenzaron el tratamiento con una de las dos dosis de Rebif®, mientras que los originalmente asignados al azar a Rebif® continuaron con el mismo<sup>149</sup>. Los pacientes que recibieron terapia de Rebif® durante los cuatro años tuvieron significativamente un menor deterioro en la discapacidad y medidas de RMN que los pacientes que inicialmente recibieron placebo; Este último grupo nunca recuperó las pérdidas asociadas con retrasar el tratamiento con interferón.

En una nueva extensión del estudio que siguió el 68% de la cohorte original durante siete u ocho años, los pacientes que recibieron terapia con Rebif® tres veces por semana (44 µg ó 22 µg) durante todo el período de estudio tenían una tasa de recidiva significativamente menor que los que inicialmente recibieron placebo<sup>150</sup>. Los pacientes originalmente asignados al grupo de 44 µg de Rebif®, pero no los originalmente asignado al grupo de 22 µg, tenían una carga de RMN significativamente más baja de enfermedad que los pacientes que inicialmente recibieron placebo.

Estos hallazgos de los estudios de extensión del PRISMS sugieren, pero no establecen, que terapias tempranas con interferón beta-1a en pacientes con EMRR consiguen resultados beneficiosos sostenidos a largo plazo, en comparación con una terapia más tardía. Sin embargo existen importantes limitaciones metodológicas (falta de grupo control, estudios abiertos, no ciegos, con análisis retrospectivo y con un gran número de pérdidas durante el seguimiento)<sup>151</sup>.



Rebif® recibió la aprobación de la FDA basado en un estudio de comparación de cara a cara (EVIDENCE), en la que los 677 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir Rebif (44 µg tres veces por semana) o Avonex® (una inyección semanal de 30 µg)<sup>152</sup>. Las tasas de recaída eran menores con Rebif (25 frente a 37 %), y el número medio de lesiones únicas activas detectadas por RMN, por paciente y por escáner era menor (0,17 versus 0,33). Sin embargo, el tratamiento con Rebif® se asoció con una tasa sustancialmente mayor de desarrollar anticuerpos neutralizantes (25 frente a 2 %). El porcentaje de pacientes libres de recaída, la variable primaria de resultados, disminuyó significativamente en los pacientes de Rebif® que desarrollaron anticuerpos neutralizantes.

Además de la preocupación sobre la formación anticuerpos neutralizantes, hubo varias críticas sobre el diseño del estudio: no hubo asignación ciega ni aleatorizada a los tratamientos, la duración fue relativamente corta (seis meses), discapacidad no se utilizó como un resultado y diferentes dosis, frecuencias y rutas de administración fueron comparados<sup>153, 154</sup>.

En un estudio de extensión, en aquellos pacientes que pasaron de dosis bajas de IFN-β1a (una inyección semanal de 30 µg) a altas dosis de IFN-β1a (una inyección de 44 µg tres veces por semana) experimentaron una disminución estadísticamente significativa de (50%) la tasa anualizada de recaídas, mientras que los pacientes que continuaron con altas dosis de IFN-β1a experimentaron una disminución no significativa (26 %) <sup>155</sup>. La dosis más alta de IFN-β1a se asoció con un aumento de la frecuencia de los efectos adversos.

**Los efectos secundarios de los interferones:** los interferones tienen efectos secundarios significativos. Las reacciones en el sitio de la inyección son comunes y pueden incluir la necrosis. Los síntomas similares a los de la gripe también son comunes y pueden ser tratados con ibuprofeno, acetaminofeno y glucocorticoides<sup>156</sup>. Acetaminofeno también puede utilizarse para tratar estos síntomas, pero su uso rutinario probablemente debe evitarse ya que puede aumentar el riesgo de disfunción hepática asociada con el uso IFN-β. Síntomas similares a la gripe y la depresión tienden a disminuir con el tiempo. Hay una alta prevalencia de disfunción hepática sintomática asociada al IFN-β:

- Una revisión retrospectiva post-comercialización de pacientes con EM que recibieron IFN-β se encontró elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) en

243 (37 %) de los 659 pacientes<sup>157</sup>. Todos los IFN- $\beta$  causaron niveles elevados de ALT. Su efecto relativo sobre la ALT fue similar entre IFN- $\beta$ 1b SC (Betaferon®) e IFN- $\beta$ 1a SC (Rebif®) pero mayor respecto a IFN- $\beta$ 1a IM (Avonex®). Las alteraciones en las pruebas de función hepática fueron mínimas en la mayoría de los pacientes, pero fueron de leve a moderada en un 4 a 7 % y graves en un 1 a 2 %. El riesgo era mayor en el sexo masculino, la obesidad, por el uso de alcohol y el uso simultáneo de otros medicamentos (p. ej., acetaminofeno).

- Un análisis de los datos agrupados de seis ensayos clínicos de IFN- $\beta$ 1a en pacientes con EM, así como de datos posteriores a la comercialización, encuentra elevaciones asintomáticas de ALT a los 24 meses en hasta un 67 % de los pacientes que se administran IFN- $\beta$ 1a<sup>158</sup>. Más del 50 % de elevaciones de las enzimas hepáticas se produjeron durante los primeros tres meses de tratamiento, y más del 75 % se produjeron durante los primeros seis meses. En la mayoría de los casos las elevaciones de enzimas hepáticas se resuelven espontáneamente o con un ajuste de la dosis

La hepatotoxicidad grave asociada a IFN- $\beta$  es poco común. Sin embargo, la FDA anunció en marzo de 2005 varios casos de lesión hepática grave, incluidos algunos casos de insuficiencia hepática, entre 130.000 pacientes tratados con IFN- $\beta$ 1a (Avonex®)

Se han comunicado otras reacciones posiblemente relacionados con la terapia con IFN- $\beta$ , incluyendo leucopenia, la anemia y el suicidio. Una polineuropatía parcialmente reversible fue descrita en una pequeña serie de pacientes con EM que fueron tratados con IFN- $\beta$ <sup>159</sup>.

Los anticuerpos neutralizantes: pueden limitar la eficacia del IFN- $\beta$  medida por la actividad en la RMN, las recaídas y la progresión de la enfermedad de RMN<sup>160-164</sup>. Todos los interferones son capaces de estimular la producción de anticuerpos neutralizantes, que reducen la biodisponibilidad de interferón<sup>165</sup>. La tasa de formación de anticuerpos neutralizantes varía según el tipo de interferón, el régimen de dosis y duración de la terapia IFN- $\beta$ , apoyada por las siguientes observaciones<sup>166, 167</sup>

- En un estudio comparativo en el que analizaron el suero de 125 pacientes, el riesgo de formación de anticuerpos después de más de 18 meses de tratamiento fue mayor con IFN- $\beta$ 1b (Betaferon®), intermedio con IFN- $\beta$ 1a (Rebif®) y más bajo con IFN- $\beta$ 1a (Avonex®) (31, 15 y 2 %, respectivamente)<sup>166</sup>.

- En un estudio de 455 pacientes con EM tratada con diferentes preparados de IFN- $\beta$  y seguidos durante 6-78 meses, la probabilidad de permanecer libre de una prueba positiva de Anticuerpos neutralizantes disminuyó con el tiempo<sup>167</sup>. La probabilidad acumulativa de tener anticuerpos neutralizantes era aproximadamente del 60 % para IFN- $\beta$ 1b (Betaferon®) e IFN- $\beta$ 1a (Rebif®), mientras que la probabilidad fue significativamente inferior para el IFN- $\beta$ 1a (Avonex®) que era de un 20 % aproximadamente
- Los pacientes que permanecieron con anticuerpos neutralizantes negativos durante al menos 24 meses en terapia con IFN- $\beta$  tenían pocas probabilidades de desarrollar anticuerpos neutralizantes<sup>167</sup>.

Estos hallazgos pueden tener consecuencias para la elección de la terapia. Mientras que el uso de IFN- $\beta$ 1a (Avonex®) administrado una vez semanal para evitar el problema de los anticuerpos neutralizantes, es una estrategia viable, IFN- $\beta$ 1a (Avonex®) tiene una actividad biológica acumulada inferior que IFN- $\beta$ 1a (Rebif®) administrado tres veces una semana o IFN- $\beta$ 1b (Betaferon®) administra cada dos días, lo que sugiere que no existe ningún fármaco que tenga una eficacia óptima con una mínima formación de Anticuerpos neutralizantes<sup>168</sup>.

**Glatirámero:** El acetato de glatirámero (copolímero 1) es una mezcla de polímeros aleatorios de cuatro aminoácidos. La mezcla es antigénicamente similar a la proteína básica de mielina, un componente de la vaina de mielina de los nervios. En modelos experimentales, el mecanismo de acción inmunomodulador para el glatirámero implica su enlace a moléculas complejas de mayor de histocompatibilidad y la consiguiente competencia con varios antígenos de mielina para su presentación a las células T<sup>169</sup>. Además, glatirámero es un potente inductor de un tipo específico de células supresoras de linfocitos T2 ayudantes; Estas células también expresan citoquinas antiinflamatorias.

Los siguientes ensayos demuestran la eficacia de glatirámero en la EMRR:

- El beneficio del acetato de glatirámero fue analizado en un ensayo doble ciego de 251 pacientes con EMRR<sup>170</sup>. A los dos años, los pacientes tratados con acetato de glatirámero (20 mg por vía SC diarios) tuvieron una tasa de recidiva significativamente menor que los que recibieron placebo (1,19 versus 1,68)<sup>170</sup>. Por otra parte, tras 140 semanas, una proporción significativamente mayor de pacientes

en el grupo placebo experimentó un aumento >1,5 puntos en la escalas EDSS en comparación con el grupo de tratamiento (41 frente a 22 %) <sup>171</sup>.

- Otro ensayo con 239 pacientes encontró que el tratamiento de acetato de glatirámero condujo a una reducción significativa en el número de nuevas lesiones en T2 sobre una RMN <sup>172</sup> del cerebro.

Los efectos secundarios de glatirámero incluyen reacciones en el sitio de inyección y reacciones sistémicas transitorias postinyección tales como dolor en el pecho, enrojecimiento, disnea, palpitaciones y ansiedad. Ningún seguimiento de laboratorio es necesario. Anticuerpos neutralizantes contra el acetato de glatirámero no se detectaron en el ensayo antes citado <sup>170</sup>, pero ha sido detectado en otros estudios; su importancia clínica es desconocida <sup>173</sup>.

Ensayos que compararon los interferones con el acetato de glatirámero: La evidencia disponible de los ensayos controlados sugiere que los interferones y el glatirámero tienen una utilidad clínica similar <sup>174</sup>.

- El ensayo clínico doble ciego randomizado BEYOND asignó a los pacientes con EMRR temprana en una proporción 2:2:1 a cualquier IFN- $\beta$ 1b (n = 1796) a dosis de 250  $\mu$ g o 500  $\mu$ g o a acetato de glatirámero (n = 448) <sup>175</sup>. Los pacientes fueron seguidos durante al menos dos años. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento para riesgo de recaída, progresión de la enfermedad o medidas de las lesiones en la RMN. Los síntomas similares a los de la gripe fueron más frecuentes con IFN- $\beta$ 1b, mientras que las reacciones de sitio de inyección fueron más frecuentes con acetato de glatirámero.
- Un ensayo aleatorio abierto (el estudio REGARD) de 764 pacientes con EMRR, comparó IFN- $\beta$ 1a (Rebif®) con acetato de glatirámero durante 96 semanas <sup>176</sup>. No hubo ninguna diferencia significativa entre los grupos de tratamiento en la variable primaria de estudio (tiempo hasta la primera recaída) <sup>176</sup>. Las tasas de recaída eran bajas en ambos grupos.
- Otro ensayo abierto (el estudio BECOME) de 75 pacientes con EMRR o síndromes clínicamente aislados comparó IFN- $\beta$ 1b con acetato de glatirámero <sup>177</sup>. Tras más de

dos años, no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento sobre la aparición de nuevas lesiones o recaídas clínicas<sup>177</sup>.

**Fingolimod:** es análogo de esfingosina que modula el receptor esfingosina-1-fosfato con lo que altera la migración de linfocitos, resultando en el secuestro de los linfocitos en los ganglios linfáticos<sup>178-180</sup>. Hay pruebas a partir de dos grandes ensayos controlados que fingolimod es eficaz para reducir la tasa de recaídas en pacientes con EMRR. Sin embargo, este beneficio se asocia con un mayor riesgo de infección potencialmente mortal.

- El estudio FREEDOMS randomizó a 1272 pacientes con EMRR a recibir fingolimod 0,5 mg/ día, 1,25 mg/ día o placebo<sup>181</sup>. A los 24 meses los resultados fueron: comparado con placebo hubo una reducción significativa en la tasa anual de recaídas (variable principal) en el análisis por intención de tratar (0,18 para la dosis de 0,5mg; 0,16 para la de 1,25 mg; 0,4 para el grupo de placebo). Además fingolimod redujo significativamente el riesgo de progresión y el número de nuevas lesiones cerebrales medidas por RMN.

La incidencia de infecciones severas o por el virus del herpes fue similar en todos los grupos. 7 pacientes desarrollaron edema macular en el grupo de la dosis de 1,25mg de fingolimod.

- En el estudio TRANSFORMS se randomizaron más de 1200 adultos con EMRR en 3 grupos: fingolimod 0,5 mg/ día, 1,25 mg/ día o IFN-β1a 30 µg/ semana<sup>182</sup>. A los 12 meses hubo una reducción significativa en la tasa anual de recaídas en los grupos tratados con fingolimod (variable principal) en el análisis por intención de tratar (0,2 para la dosis de 0,5mg; 0,16 para la de 1,25 mg; 0,33 para el grupo de IFN-β1a). Los resultados observados mediante RNM también favorables a fingolimod. Pero la progresión de la discapacidad fue también infrecuente en los tres grupos.

Hubo una mayor incidencia de efectos adversos graves en el grupo de fingolimod. Hubo dos muertes en los grupos de fingolimod, una debido a una infección diseminada por el virus de la varicela zoster y otra por una encefalitis por el virus del herpes simple. Además 12 pacientes en tratamiento con fingolimod desarrollaron cáncer de piel o de mama (comparado un solo paciente que lo desarrolló en el grupo del IFN-β1a) y 19 pacientes desarrollaron bradicardia o

bloqueo auriculoventricular (comparado con ningún paciente en el grupo del IFN- $\beta$ 1a)

**Natalizumab:** es un fármaco eficaz para el tratamiento de la EMRR. Sin embargo, no es un agente de primera línea porque su uso puede asociarse con el desarrollo de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), una complicación potencialmente mortal, aunque su frecuencia es baja.

El natalizumab debe reservarse para los pacientes con EMRR activo refractaria o resistente a los interferones beta y al acetato de glatirámico y para los pacientes que son intolerantes de estos medicamentos<sup>134</sup>

**Mitoxantrona:** está aprobada para su uso en formas remitente-recurrentes y progresivas de la EM. Sin embargo, las directrices publicadas en 2003 por la Academia Americana de neurología recomiendan que, debido a la toxicidad cardíaca y las pruebas limitadas de beneficio, mitoxantrona debe reservarse para los pacientes con una progresión rápida de la enfermedad en los que han fracasado otras terapias<sup>133</sup>. Además, el tratamiento con mitoxantrona se asocia con un bajo riesgo de contraer leucemia aguda<sup>183</sup>. Los pacientes mayores de 50 años de edad, las personas con discapacidad desde hace mucho tiempo y aquellos con atrofia de la médula espinal sustancial pueden tener menos probabilidades de responder a la inmunosupresión intensa con agentes tales como mitoxantrona que los pacientes sin estas características<sup>184</sup>.

#### **Otros agentes:**

**Alemtuzumab:** es un anticuerpo monoclonal humanizado que provoca una depleción de las células T CD52, células natural killers y monocitos. Los datos preliminares sugieren que el alemtuzumab es más eficaz que el IFN- $\beta$ 1a para el tratamiento de EMRR temprana, pero este beneficio se contrapesa con un riesgo de púrpura trombocitopénica inmune potencialmente fatal<sup>185</sup>. Existen en marcha varios ensayos clínicos en fase III para evaluar su eficacia y seguridad.

**Azatioprina:** algunos estudios la han evaluado en el tratamiento de la EM. El beneficio y la tolerabilidad de azatioprina para los pacientes con EMRR requiere confirmación en ensayos ciegos y aleatorizados<sup>140</sup>.

**Cladribina:** es un agente inmunosupresor que ataca a unos subtipos de linfocitos y parece reducir la tasa de recaídas en pacientes con EMRR. Sin embargo, este beneficio puede asociarse con un mayor riesgo de infección potencialmente mortal. Por lo tanto, la Cladribina oral es un agente prometedor, modificador de la enfermedad para el tratamiento de la EMRR, pero se necesita investigación adicional para definir mejor el riesgo de infección y el desarrollo de tumores asociados con su uso<sup>140</sup>.

**Ciclofosfamida:** existe evidencia observacional limitada que admite su uso en pulsos (p. ej., mensualmente) por vía IV (IV) para el tratamiento de la EMRR<sup>186</sup>. Hay una mayor experiencia con ciclofosfamida en pulsos para formas progresivas de la EM, pero datos son contradictorios con respecto a los beneficios.

**Daclizumab:** es un anticuerpo monoclonal humanizado que tiene afinidad sobre la cadena alfa de los receptores de interleucina 2 de alta afinidad. Datos clínicos preliminares de una ensayo fase II<sup>187</sup> en pacientes con EMRR y EMSP sugiere que el tratamiento con daclizumab es bien tolerado y se asocia con reducciones en la actividad de la enfermedad medidas por pruebas de RMN.

**Fumarato:** puede tener propiedades neuroprotectoras e inmunomoduladores. En dos estudios preliminares, una formulación oral del dimetilfumarato (BG00012) redujo el desarrollo de las nuevas lesiones cerebrales detectadas con RMN con gadolinio en pacientes con EM activa<sup>188, 189</sup>, pero no se ha establecido su beneficio para la reducción de la tasa de recaídas clínicas o discapacidad.

**Ig IV:** no hay ninguna evidencia convincente que las Ig IV son eficaces para los pacientes con EMRR. Las guías de la AAN llegaron a la conclusión de que la Ig IV es de poca utilidad para ralentizar la progresión de la enfermedad<sup>190</sup>. Un posterior ensayo multicéntrico controlado con placebo de 127 pacientes con EMRR encontró que el tratamiento con Ig IV no confiere ningún beneficio para la reducción de las recaídas o nuevas lesiones en la RMN<sup>191</sup>.

**Laquinimod:** es un compuesto inmunomodulador sintético con alta biodisponibilidad oral<sup>192, 193</sup>. En estudios con animales, laquinimod inhibe el desarrollo y las recaídas de la encefalomiелitis autoinmune experimental<sup>192</sup>. En pacientes con EMRR, laquinimod

parece reducir la aparición de nuevas lesiones en la RMN, pero su utilidad clínica para reducir las recurrencias o la discapacidad es desconocida.

Se necesitan estudios adicionales en ensayos más amplios para establecer si el tratamiento con laquinimod es seguro y clínicamente efectivo para tratar la EMRR.

**Rituximab:** es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 en los linfocitos B que provoca un agotamiento de los linfocitos B. En un ensayo randomizado de 104 pacientes adultos con EMRR, tratados con rituximab IV (1000 mg) los días 1 y 15 tuvieron una reducción significativa sobre las lesiones totales o nuevas detectadas con gadolinio en RMN a las 24 semanas en comparación con placebo<sup>194</sup>. Además, el tratamiento de rituximab se asoció con una reducción significativa en la proporción de pacientes que tenían una recaída clínica a la semana 24. Mientras que estos resultados son prometedores, se necesitan más ensayos clínicos para establecer la eficacia a largo plazo y la seguridad de rituximab para la EMRR.

**Estatinas:** tienen efectos inmunomoduladores que pueden ser beneficiosos para la EM<sup>195, 196</sup>, pero también se sabe que tienen efectos de proinflamatorios<sup>197, 198</sup>. Los datos clínicos disponibles sobre estatinas en el tratamiento de la EM son limitados y contradictorios.

**Teriflunomida:** es un fármaco inmunomodulador, metabolito activo de la leflunomida que inhibe la biosíntesis de pirimidina y altera la interacción de los linfocitos T con células presentadoras de antígenos<sup>199</sup>. En un preliminar ensayo controlado aleatorio con 179 pacientes con EMRR o EMSP, teriflunomida fue efectiva para reducir las lesiones de RMN en comparación con placebo y fue bien tolerado<sup>200</sup>. Se necesitan ensayos más grandes para demostrar si este agente es eficaz para reducir las recaídas de la EM.

Para la EM refractaria a la terapia inicial con IFN- $\beta$  o acetato de glatirámico se podría utilizar<sup>140</sup>:

- Metilprednisolona IV 1000 mg mensual
- Natalizumab 300 mg IV cada cuatro semanas en monoterapia. Debe reservarse para los pacientes con EMRR muy activa, con pobre respuesta al IFN- $\beta$  y al acetato de glatirámico o intolerante a estos inmunomoduladores.



Para los pacientes con EMRR con pobres respuesta a IFN- $\beta$ , glatirámero, natalizumab y metilprednisolona, y que desarrollan una discapacidad acumulada a pesar de la terapia se recomienda:

- Ciclofosfamida combinada con metilprednisolona.
- Mitoxantrona de 4 a 12 mg/m<sup>2</sup> cada tres meses hasta una dosis acumulativa de máxima de 140 mg/m<sup>2</sup>.

Para una terapia modificadora de la EMRR hay siete medicamentos disponibles, aprobados por la FDA y EMEA. Estos incluyen tres interferones beta (Avonex®, Rebif®, Betaferon®), así como acetato de glatirámero, el fingolimod, el natalizumab y la mitoxantrona. El natalizumab está aprobado solo como monoterapia. No existen guías clínicas que hablen de la preferencia de uno u otro tratamiento, de manera específica solo se habla de que la mitoxantrona debe reservarse para los pacientes con una rápida progresión de la enfermedad en los que han fracasado otras terapias<sup>133</sup>.

Después de realizar un diagnóstico de EM definitivo, es importante presentar los datos en forma de resumen al paciente para discutir los riesgos y beneficios de cada tratamiento. Uno de los puntos más importantes es recordar al paciente que estas terapias enlentecen el progreso de la enfermedad, pero no la detienen o hacen que el paciente se sienta mejor.

Es razonable que los pacientes recién diagnosticados con EMRR inicien tratamiento con cualquiera de los cuatro agentes siguientes:

- IFN- $\beta$ 1a (Avonex®) 30  $\mu$ g IM semanal
- Acetato de glatirámero acetato 20 mg SC diario
- IFN- $\beta$ 1b (Betaferon®, Extavia®) 0,25 mg (1 ml) SC cada día
- IFN- $\beta$ 1a (Rebif®) 22 o 44  $\mu$ g SC tres veces por semana
- Fingolimod 500 mg diario

Estos medicamentos normalmente se continuarán indefinidamente a menos que los efectos secundarios sean intolerables o el paciente comience a fallar en términos de respuesta, entonces otro agente puede ser considerado.

Para pacientes con EMRR muy activa que tenga una respuesta deficiente al IFN- $\beta$  y acetato de glatirámero o intolerancia a estos inmunomoduladores, se recomienda el

tratamiento con natalizumab. Sin embargo, el tratamiento de natalizumab se asocia con un riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

## **2. Estudios sobre el papel del farmacéutico en la EM**

A nivel de atención farmacéutica (AF) hay más evidencia sobre todo en otras patologías como el VIH<sup>201</sup>, hepatitis C<sup>202</sup>, artritis reumatoide<sup>203</sup>. No hay publicados estudios específicos sobre un programa de AF en pacientes con EM en España. De manera genérica se habla de la satisfacción a nivel de la unidad de dispensación a pacientes externos, pero no específicamente sobre los pacientes con EM<sup>204, 205</sup>.

En varias revisiones se ha hecho referencia al rol del farmacéutico hospitalario en la atención sobre este tipo de pacientes<sup>206, 207</sup> a nivel de la educación, monitorización y apoyo. Los pacientes deben ser entrenados para administrarse adecuadamente este tipo de tratamientos y educados para tener unas adecuadas expectativas sobre este tipo de tratamientos.

El farmacéutico tiene el deber de conocer los diferentes tratamientos así como los posibles problemas y efectos adversos que pueden conllevar los tratamientos con el fin de prevenirlos y controlarlos. También es importante que forme parte de un equipo multidisciplinar junto con los neurólogos y otros miembros del equipo sanitario que atiendan al paciente.

La AF es el modelo de actuación profesional responsable que integra diversas actividades del farmacéutico, con el objetivo de mejorar la calidad de la atención al paciente, garantizando la terapéutica más idónea, promoviendo un uso apropiado, seguro y eficiente de los medicamentos que permita prevenir la morbi-mortalidad ocasionada por los medicamentos. Los conocimientos y el papel que ocupa el farmacéutico en el proceso de utilización de medicamentos le hace el profesional idóneo dentro del equipo sanitario para ser el promotor de la mejora de dicho proceso<sup>208</sup>.

Hepler y Strand<sup>209</sup> definen la AF como la “la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”

La Ley de Ordenación del Servicio Farmacéutico de CLM 5/2005 habla del concepto AF para definir al “conjunto de actuaciones realizadas por el farmacéutico encaminadas a asegurar la correcta prestación farmacéutica y uso racional del medicamento, en todos los niveles del sistema sanitario, mediante los establecimientos y servicios farmacéuticos encargados de su custodia, conservación y dispensación” conforme a lo establecido en esta Ley en el artículo 103 de la Ley 14/1986 de 25 de abril, General de Sanidad y en la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

También recoge el concepto Consejo Farmacéutico para definir las “recomendaciones técnicas y sanitarias impartidas por un profesional farmacéutico, en la consulta farmacéutica del establecimiento de asistencia donde ejerce su actividad profesional, garantizando la confidencialidad tanto del paciente como de la información recibida e impartida al mismo”

La AF implica:

- Tener al paciente como centro de toda actividad asistencial
- Corresponsabilidad con el resto de profesionales sanitarios en los resultados del paciente o una participación activa en la toma de decisiones, en la terapia de los pacientes y en la evaluación de los resultados con el fin de minimizar resultados negativos de los medicamentos

Para ello es imprescindible que el farmacéutico presente:

- Adecuada formación en farmacoterapia relativa a pacientes.
- Habilidades de comunicación y manejo de la entrevista clínica.

La AF se ha convertido en una actividad muy importante en los servicios de farmacia hospitalarios debidos a las repercusiones que genera:

- Repercusión asistencial, asegurando el buen uso de los medicamentos.
- Repercusión económica
- Permite la posibilidad de cumplir con el derecho del paciente a:
  - La AF individualizada.
  - La información sobre medicamentos

Se puede actuar a distintos niveles<sup>210, 211</sup>:

- Antes de que se produzca la prescripción médica, mediante la incorporación del farmacéutico al equipo sanitario que atiende al paciente y/o mediante su colaboración en el establecimiento de normas de utilización de medicamentos, protocolos, etc.
- Una vez realizada la prescripción médica, mediante la revisión de las prescripciones médicas y del perfil farmacoterapéutico del paciente.

### **Fases de la AF<sup>212, 213</sup>:**

#### A. Presentación

#### B. Prospección. Se realiza mediante:

La entrevista clínica<sup>214</sup> que es la principal herramienta para obtener información en el ámbito de los pacientes ambulatorios, y además permite desarrollar aspectos tan importantes en la AF como son la información y la educación al paciente.

Los objetivos son:

- Explorar la idea que tiene el paciente sobre la naturaleza de su enfermedad y las características del tratamiento, ayudando al paciente a expresarse mediante técnicas de apoyo narrativo y técnicas para obtener información específica.
- Identificar actitudes relacionadas con una adherencia subóptima
- Detectar posibles problemas relacionados con los medicamentos (PRM), para prevenir y resolver resultados negativos asociados a la medicación (RNM):
  - Los PRM se definen como aquéllas circunstancias que causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado al uso de los medicamentos<sup>215, 216</sup>
  - Los RNM son problemas de salud, cambios no deseados en el estado de salud del paciente atribuibles al uso (o desuso) de los medicamentos. Para medirlos se utiliza una variable clínica (síntoma, signo, evento clínico, medición metabólica o fisiológica, muerte), que no cumple con los objetivos terapéuticos establecidos para el paciente

La información obtenida con la EC debe complementarse con otras fuentes como:

- La revisión de la historia clínica para conocer datos clínicos de interés (analíticas, etc.), historial de tratamientos previos y alergias, prescripción actual.
- La comunicación directa con el resto del equipo asistencial

Aunque existen varios tipos de entrevista clínica, el modelo que mejor se ajusta a nuestro entorno es la entrevista clínica semiestructurada, parcialmente dirigida por el entrevistador aunque que introduce una parte de narración libre por parte del paciente. Se establece un diálogo entre ambas partes en el que el profesional sanitario reconoce qué intereses y problemas tiene el paciente, y obtiene la información necesaria.

Este tipo de entrevista consta de dos fases bien diferenciadas:

- Fase exploratoria: El objetivo es obtener información del paciente e identificar sus problemas de salud. Se sientan las bases para detectar PRM y se intenta identificar actitudes relacionadas con una adherencia subóptima, o con una potencial falta de efectividad o seguridad.

Es útil emplear técnicas de "Counselling", técnicas de apoyo narrativo (empatía, escucha activa, baja reactividad, facilitación, silencio funcional, frases por repetición, clarificación, señalamiento), técnicas para obtener información específica (preguntas abiertas, cerradas)

Para lograr estos objetivos se establece una comunicación bidireccional con el paciente que permita conocer sus preocupaciones, limitaciones y expectativas:

- Establecer la relación farmacéutico-paciente: Se saluda cordialmente de modo que el paciente se sienta acogido. Si es posible nos levantaremos para recibirle. Nos presentaremos con nuestro nombre y nos identificaremos como farmacéuticos.
- Delimitar o establecer el motivo de la consulta o las prioridades: Utilizar frases como "¿puedo ayudarle en algo?", sin dar por hecho el motivo de la consulta.
- Obtención de información general y específica: Explorar la idea que tiene el paciente sobre la naturaleza de su enfermedad y características del

tratamiento. Explorar problemas concretos (por ejemplo reacciones medicamentosas) y los sentimientos que le producen estos problemas. Ayudar al paciente a expresarse mediante técnicas de apoyo narrativo y técnicas para obtener información específica.

- Síntesis o resumen: Resumir intentando destacar de lo dicho por el paciente lo que nos parece más importante.

- Fase resolutive: posterior a la fase exploratoria. Son útiles las técnicas de comunicación bidireccional, contenido racional, detallar conductas, apoyar la información oral con instrucciones por escrito, ejemplificar.

En esta fase se realiza la intervención o actuación farmacéutica, muy frecuentemente de tipo informativa y educativa en el ámbito de pacientes externos.

- Síntesis o enunciación de problemas: establecer los factores predisponentes "en contra" de la conducta adecuada.
- Síntesis o enunciación de contenidos facilitadores y/o reforzadores de la conducta adecuada.
- Información/educación:
  - de la naturaleza del problema
  - de conducta preventiva
  - de conducta terapéutica
  - de hábitos saludables y de vida.
- Prevención y resolución de PRM y RNM.
- Propuesta de un plan de acción.
- Negociación: para aplicar los cambios.
- Comprobación: de la asimilación.
- Resumen general: destacando los puntos más importantes

C. Elaboración de la historia farmacoterapéutica: recogiendo la medicación que toma el paciente y contrastándola con la prescrita, datos de automedicación, medicinas alternativas, así como información sobre el estado de salud.

- D. Información oral y/o escrita: refuerzo de la información (folletos informativos y esquema horario consensuado con el paciente), duplicidades, efectos. adversos.

Los **folletos informativos** deberían contener la siguiente información:

- Nombre del fármaco (comercial y genérico)
- Indicación o motivo por el que se usa
- Dosis, frecuencia y vía de administración
- Efectos adversos: puede sugestionar al paciente. Añadir en la explicación una contrasugestión (por ejemplo, normalmente sienta bien, pero si notas algo de somnolencia es posible que se deba al fármaco)
- Condiciones de conservación
- Qué hacer en caso de olvido
- Teléfono de contacto para resolver dudas relacionadas con la medicación

- E. Diseño del plan de resolución:

Intervenciones sobre:

- Paciente, promoviendo cambios de conducta siempre que se detecte algún problema con el tratamiento, para favorecer el buen uso del medicamento.
- Una intervención muy útil sobre el paciente es a nivel de la adherencia:
  - Explicar cómo actúa el medicamento en el organismo y sus beneficios
  - Informar cómo debe tomar la medicación
  - Establecer pauta horaria adaptándola a sus hábitos
  - Implicarles en el éxito del tratamiento
  - Explicar las consecuencias del mal cumplimiento
  - Utilizar técnicas de refuerzo (ejemplo: alabar conductas positivas en cada visita).
  - Intentar actuar sobre sus creencias en los malos cumplidores
- Médico prescriptor mediante informes periódicos o mediante comunicación directa para resolución inmediata de algún PRM: los PRM detectados que requieran intervención del médico por importantes repercusiones clínicas en el paciente. Es conveniente informar al médico sobre la tasa de adherencia al

tratamiento de los pacientes así como del análisis de las posibles causas de incumplimiento.

- F. Registro de intervenciones en una base de datos diseñada para ello: puede ser según clasificación de PRM, según el tipo de impacto clínico y el plan de resolución.
- G. Seguimiento de la intervención: para confirmar resolución del problema en siguiente visita.
- H. Seguimiento del paciente<sup>215, 216</sup>: tiene como objetivo la detección de nuevos PRM, para la prevención y resolución de RNM. Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente

#### **Control de calidad en AF<sup>205</sup>:**

La **calidad asistencial** es el grado en que el proceso asistencial incrementa la probabilidad de resultados deseados, todo ello enmarcado en un proceso de mejora continua con el fin de asegurar un buen resultado.

Para asegurar una adecuada calidad en la actividad de AF se establecen **patrones de referencia e indicadores, procedimientos normalizados de trabajo** y se detectan **áreas de mejora** con el fin de ofrecer un producto adecuado y satisfactorio para el paciente.

Muchas veces, la falta de recursos y/o la falta de normalización de procedimientos pueden poner en peligro la calidad de la atención.

La **valoración de la satisfacción de los pacientes** es uno de los puntos de mayor interés en la evaluación de los servicios sanitarios, como estrategia de mejora continua de la calidad en la atención. Una herramienta fundamental para conocer la opinión de las personas es el desarrollo de cuestionarios o encuestas, que se realizarán de forma periódica.



### **3. Unidad de dispensación a pacientes externos (UPE)**

La UPE tiene como objetivo general la dispensación de medicamentos y material sanitario, estableciendo un adecuado seguimiento en cada caso y desarrollando técnicas de educación sanitaria e información sobre los tratamientos y productos dispensados. Así mismo debe promover la utilización racional de los medicamentos y/o productos sanitarios que deban ser dispensados, siempre de acuerdo a la legislación vigente, de ámbito estatal o autonómico, que le sea de aplicación.

Se debe disponer de un manual de procedimientos de trabajo con el fin de homogeneizar la actividad en esta área:

- Procedimientos de dispensación.
- Procedimientos de AF, monitorización y seguimiento de pacientes.
- Procedimientos de información al clínico prescriptor.
- Procedimientos de registro y explotación de datos.

El sistema de dispensación proporcionará información farmacoterapéutica individualizada, por servicio / GFH (Grupo Funcional Homogéneo), que permita hacer una gestión farmacoterapéutica eficiente y oriente los programas de intervención farmacéutica.

Se desarrollará un programa de garantía de calidad de todo el proceso.

#### **Las funciones del farmacéutico son:**

1. Comprobar y garantizar la adecuación de la prescripción médica: validación de la orden médica en relación a fármaco, dosis y pauta.
2. Proporcionar información oral y escrita sobre los tratamientos farmacológicos al paciente, asegurándose la comprensión por parte del paciente.
3. Es importante dar la misma información que en la consulta médica, lo que supone trabajar con los mismos criterios; para ello es necesario asegurarnos de los conocimientos previos que tienen los pacientes sobre su tratamiento o su enfermedad.
4. Prevenir, detectar y corregir posibles incidencias y/o PRM/RNM
5. Educar a los pacientes en el uso seguro de los medicamentos.
6. Evitar los errores asociados al uso de los medicamentos.
7. Establecer el seguimiento farmacoterapéutico al paciente.

8. Fomentar, detectar y corregir la adherencia: establecer un sistema de monitorización continuada y desarrollar estrategias de mejora de adherencia.
9. Intercambiar información con el equipo asistencial que rodea al paciente
10. Contribuir a la satisfacción del paciente.
11. Optimizar los recursos sanitarios disponibles

**Una labor muy importante en la UPE es el seguimiento del cumplimiento terapéutico:**

La definición de cumplimiento terapéutico, más extendida es la de Haynes: “el grado en el que la conducta de un paciente en relación a la toma de medicamentos, seguimiento de una dieta o modificación de los hábitos de vida, coincide con la prescripción realizada por el médico”.

Existen dos modalidades de incumplimiento:

- Primario, se produce cuando el paciente no adquiere los medicamentos prescritos.
- Secundario que se produce cuando el paciente retrasa el inicio del tratamiento, lo abandona total o parcialmente antes de su finalización o lo realiza de forma incorrecta.

Factores relacionados

1. Tipo de enfermedad: Repercusión del diagnóstico en el paciente, gravedad de la enfermedad y su percepción por el enfermo, situación clínica del paciente, duración de la enfermedad, grado en el que la enfermedad altera la vida diaria del enfermo.
2. Características del enfermo.
  - Aspectos psicológicos y de la personalidad: Actitud despreocupada hacia la enfermedad y los medicamentos, falta de percepción de la gravedad, desconocimiento de las consecuencias del incumplimiento, escepticismo acerca de la medicina y la terapéutica, motivación por recuperar la salud, inestabilidad familiar, personalidad agresiva, ansiosa, exigente, personalidad hipocondríaca.
  - Sociodemográficos: edad, sexo, raza, estado civil, estatus social, consumo de drogas.
3. Relación entre el médico y el paciente: deficiencias en la comunicación y en la relación, falta de concordancia, falta de compromiso.
4. Tipo de tratamiento: complejidad del régimen terapéutico, duración del tratamiento, pauta posológica, politerapia, caracteres organolépticos, aparición de efectos adversos, precio de los fármacos, vía de administración.

Para mejorar el cumplimiento hay que evitar los factores del régimen terapéutico asociados al incumplimiento:

- Complejidad: Simplificarla para que interfiera lo menos posible en las actividades normales del paciente: Reducir el número de administraciones al día; disminuir el número de unidades en cada toma (lamivudina y zidovudina en la misma forma farmacéutica); utilizar pautas de tratamiento cortas; utilizar blisters con calendario incorporado.
- Caracteres organolépticos y forma de administración: Mejorar la palatabilidad de los medicamentos, uso de formas farmacéuticas líquidas, especialmente, en niños y ancianos.
- Efectos adversos instruir al paciente para reconocerlos y qué ha de hacer en caso de que aparezcan. Utilizar los fármacos que menos efectos adversos produzcan.

Entre los factores relacionados con la enfermedad, los que más parecen influir son: el impacto psicológico que el diagnóstico de la enfermedad tiene en el paciente y la percepción de la gravedad del proceso por parte del mismo.

Las características del enfermo que más influyen son las relacionadas con su personalidad y los aspectos psicológicos. Los factores sociodemográficos y ambientales, a excepción del consumo de drogas, no parecen influir demasiado en el cumplimiento.

Algunas de las actividades para mejorar el cumplimiento son:

- Dispensación controlada de medicamentos (control de la automedicación).
- Adecuación de los formatos de las especialidades farmacéuticas a la duración del tratamiento.
- Creación de mecanismos de evaluación permanente de la calidad de prescripción y del uso racional del medicamento.
- Realización de campañas de educación sobre el uso de medicamentos dirigidas a la población general.
- Responsabilidad compartida: Para mejorar el cumplimiento es necesario, en primer lugar, una relación entre el paciente y el profesional sanitario (médicos y farmacéuticos principalmente) más estrecha y profunda, que permita dar una mejor información al paciente sobre su enfermedad y tratamiento, una mayor comprensión

por parte del paciente de las instrucciones médicas, un mejor conocimiento de los hábitos de vida del paciente y de su historial farmacológico.

Información al paciente: Para que el paciente siga las instrucciones es necesario que las comprenda, las recuerde y que satisfagan sus expectativas. Para ello esta información debe reunir unos elementos generales y técnicos:

- Contenido de la información:
  - Consejos específicos: qué hacer si olvida una dosis o si aparecen efectos adversos, etc.
  - Pautas simplificadas.
  - Información sobre la enfermedad y el pronóstico.
  - Información sobre los pros y contras de tomar o no el tratamiento.
  - Necesidad de terminación del tratamiento.
- Técnicas de información: palabras y frases cortas, lenguaje adaptado, sin tecnicismos, poner primero lo más importante, enfatizar los mensajes más importante, empatía, nunca culpabilizar, bidireccionalidad.
- Elementos técnicos: detallar la conducta racionalizar el tratamiento, información escrita y complemento visual, repetición, comprobar la asimilación, participación en la toma de responsabilidades, exploración de creencias, aumentar la supervisión.

### Métodos de evaluación del cumplimiento<sup>214</sup>

#### 1. Métodos directos:

Se basan en la determinación analítica del fármaco, de algún metabolito o de un marcador añadido en los fluidos corporales, fundamentalmente sangre, orina o saliva.

#### 2. Métodos indirectos:

- Entrevista al paciente:
- Seguimiento de la asistencia a citas programadas:
- Consecución del objetivo terapéutico. Este método tiene limitaciones considerables y debemos ser cuidadosos en la interpretación de la respuesta a la terapia.
- Uso de envases con microprocesadores incorporados: Estos dispositivos permiten conocer cuantas veces y en qué momento se abre el envase. El

dispositivo MEMS (Medication Event Monitor System) permite conocer el número total de dosis tomadas, las dosis tomadas diariamente y los intervalos entre ellas.

#### Consecuencias del incumplimiento

- El incumplimiento terapéutico da lugar a importantes consecuencias clínicas y sociales.
- Ninguna.
- Fracaso terapéutico
- Ineficiencia: Aumento del gasto farmacéutico y sanitario.
- Aumento de resistencias bacterianas
- Reflejo de mala praxis (médico y paciente)

## II JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 1. Justificación:

En la actualidad existe poca evidencia publicada respecto a los resultados de un programa de AF específico sobre pacientes con EM.

Esta enfermedad tiene un impacto social y peso económico considerables, debido a su alcance preferentemente entre adultos jóvenes y a su potencial para incapacitar a largo plazo, junto con los elevados costes de las terapias modificadoras de la enfermedad<sup>4</sup>.

Estos tratamientos producen numerosos efectos secundarios y complicaciones derivadas de su administración parenteral. La actuación del farmacéutico a nivel de la AF es muy importante para obtener unos resultados satisfactorios del tratamiento, detectando posibles PRM, identificando, previniendo y resolviendo de RNM. Detectando interacciones y posibles faltas de adherencia. Informando sobre su correcta administración y conservación, sobre la efectividad e indicaciones de los fármacos así como sobre sus posibles efectos adversos. Toda esta labor se debe realizar formando parte de un equipo multidisciplinar junto con el resto del personal sanitario implicado.

También es importante conocer la percepción de satisfacción de la atención recibida por estos pacientes para poder identificar posibles puntos de mejora.

Actualmente en la primera visita en nuestro hospital, el farmacéutico comprueba la indicación del tratamiento, proporciona información oral sobre la forma administración y posibles efectos secundarios. Dispensa medicación para 2 meses. En las visitas sucesivas la enfermera dispensa el tratamiento y avisa al farmacéutico sobre cambios de dosis o medicamento con lo que se procedería como en la primera visita.

Por tanto es necesario implantar un programa de AF más exhaustivo que responda mejor a las necesidades de este tipo de pacientes, con el fin de obtener los mejores resultados posibles con el tratamiento que reciban

## **2. Hipótesis**

La puesta en marcha de un programa de AF específico para pacientes con EM debe mejorar la detección de PRM, la identificación, prevención y resolución de los RNM así como lograr obtener una mayor satisfacción en dichos pacientes.

## **3. Objetivos:**

### **➤ General:**

- Implantar un programa de AF específico para pacientes con EM con el fin de analizar sus efectos sobre la satisfacción percibida, la adherencia, la detección de PRM y sobre la identificación, prevención y resolución de RNM.

### **➤ Específicos**

- Conocer la satisfacción percibida por los pacientes diagnosticados de EM con la unidad de AF a pacientes externos del servicio de farmacia hospitalaria antes y después la implantación del programa.
- Identificar posibles PRM.
- Detectar, prevenir y resolver posibles RNM.
- Determinar el cumplimiento (adherencia) al tratamiento inmunomodulador por parte de los pacientes externos con EM.
- Conocer la demografía de los pacientes con EM en nuestro medio así como la prevalencia de los distintos tipos de EM.
- Analizar los tratamientos con fármacos inmunomoduladores: que fármacos se han utilizado, duración de los tratamientos y motivos de cambio de tratamiento.
- Describir las reacciones adversas a los tratamientos inmunomoduladores.
- Estudiar los tratamientos domiciliarios para conocer las posibles comorbilidades que puedan presentarse en nuestros pacientes.
- Detectar la existencia o no de interacciones medicamentosas.
- Analizar las posibles alteraciones analíticas debidas a las terapias con IFN.

### **III METODOLOGIA**

#### **1. Diseño**

Se trata de un programa de AF con un diseño pre-post exposición, longitudinal, prospectivo de 6 meses de duración (del 1 de junio a 31 de diciembre de 2011) sobre pacientes con EM tratados con los fármacos inmunomoduladores disponibles para el manejo de la EM dispensados en el del Hospital General de Tomelloso y en el Hospital General La Mancha Centro de Alcázar de San Juan: IFN- $\beta$ 1a IM (Avonex®), IFN- $\beta$ 1a SC (Rebif®), IFN- $\beta$ 1b SC (Betaferon® y Extavia®) o Acetato de Glatirámero (Copaxone®).

De manera retrospectiva, en los pacientes incluidos en el estudio, se analizaron datos históricos de variables relacionadas con los tratamientos inmunomoduladores recibidos, con la adherencia, con la seguridad, así como determinados parámetros analíticos en el caso de los interferones.

#### **2. Población**

Todos los pacientes tratados durante el periodo de estudio con los fármacos inmunomoduladores disponibles para el manejo de la EM, dispensados en la UPE del Hospital General de Tomelloso y en el Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan.

La EM en España tiene una baja prevalencia: entre 6,2 y 79 casos por cada 100.000 habitantes<sup>5-22</sup>. Teniendo en cuenta el padrón municipal a 1 de enero del 2012, la población de referencia<sup>217</sup> del hospital de Alcázar y Tomelloso fue de 174.376 habitantes<sup>218</sup>. Por tanto se puede estimar que el número de casos en nuestra población debería encontrarse entre 11 y 137.

En un reciente estudio multicéntrico en el que participaron 39 servicios de farmacia españoles<sup>219</sup>, se evaluó la adherencia a los mismos tratamientos inmunomoduladores (IFN- $\beta$ 1a IM, IFN- $\beta$ 1a SC, IFN- $\beta$ 1b SC, Acetato de Glatirámero). En él no se determinó el tamaño muestral y cada centro reclutó entre 5 y 26 pacientes. Por ello creemos que en nuestro estudio sería suficiente con reclutar al menos 50 pacientes.



**Criterios de inclusión:**

- Se incluyeron todos aquellos pacientes mayores de 18 años, varones o mujeres, con cualquier tipo de EM (EMRR, EMSP, EMPP o EMPR), que dieran su consentimiento para participar en el estudio y que en la fecha de inicio del estudio ya se encontrasen en tratamiento con algún fármaco inmunomodulador dispensado ambulatoriamente por la UPE del Hospital General de Tomelloso y en el Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan, para el manejo de la EM: IFN- $\beta$ 1a IM (Avonex®), IFN- $\beta$ 1a SC (Rebif®), IFN- $\beta$ 1b SC (Betaferon® y Extavia®) o Acetato de Glatirámero (Copaxone®).
- Se incluyeron también aquellos pacientes mayores de 18 años, varones o mujeres, con cualquier tipo de EM (EMRR, EMSP, EMPP o EMPR), que diesen su consentimiento para participar en el estudio y que iniciaran su tratamiento con posterioridad a la fecha de inicio del estudio con algún fármaco inmunomodulador dispensado ambulatoriamente por la UPE del Hospital General de Tomelloso y en el Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan, para el manejo de la EM: IFN- $\beta$ 1a IM (Avonex®), IFN- $\beta$ 1a SC (Rebif®), IFN- $\beta$ 1b SC (Betaferon® y Extavia®) o Acetato de Glatirámero (Copaxone®).

**Criterios de exclusión:**

- Se excluyeron de análisis a aquellos pacientes que suspendieron el tratamiento durante el periodo de estudio.

**3. Variables<sup>214</sup>**

- Demográficas: edad (años) a fecha 1 de junio de 2011, sexo (hombre o mujer) y centro de asistencia de cada paciente (Hospital General de Tomelloso u Hospital General La Mancha Centro). Estos datos se obtuvieron a través de la historia clínica y de la historia farmacoterapéutica.
- Tipo de EM diagnosticada al inicio del estudio: EMRR, EMSP, EMPP o EMPR. También se recabó por medio de la historia clínica y la historia farmacoterapéutica.
- Fármacos y medicamentos inmunomoduladores recibidos por cada paciente desde el inicio de su tratamiento hasta la fecha de finalización del estudio en diciembre de 2011, así como la duración de los mismos (en meses) y los tipos de tratamiento de inicio. Estos datos se obtuvieron a través de la historia farmacoterapéutica, la

historia clínica y el programa informático de pacientes externos de farmacia (Farmatools®).

- Frecuencia (número de veces) y motivos de cambio en el tratamiento inmunomodulador desde el inicio de su tratamiento hasta la fecha de finalización del estudio en diciembre de 2011. Se utilizó la historia farmacoterapéutica, la historia clínica, la entrevista clínica y el programa informático de pacientes externos de farmacia (Farmatools®) para recoger estas variables.
- Cumplimiento (adherencia) al tratamiento inmunomodulador: se obtuvo a través del registro de dispensaciones del programa de farmacia de pacientes externos (Farmatools®), la historia farmacoterapéutica y la entrevista clínica.

Se determinó el % de adherencia<sup>219</sup> según registro de dispensaciones del programa de farmacia de pacientes externos (Farmatools®). % adherencia = (dosis de fármaco dispensadas / dosis necesarias) x 100. Las dosis necesarias se definieron con el número teórico promedio de administraciones al día según las condiciones autorizadas para cada uno de los productos (0,14 para IFN beta 1-a IM, 0,5 para IFN beta 1-b SC, 0,43 para IFN beta 1-a SC, 0,14 para IFN beta 1-a SC en cartuchos y 1 para acetato de glatirámero) multiplicado por el tiempo de seguimiento. Las dosis de fármaco dispensadas se definieron como el número total de unidades proporcionadas descontando las entregadas en la última dispensación. En el caso de que se produjera un cambio de tratamiento, para el cálculo de la adherencia se descontaron de las dosis dispensadas, las dosis remanentes, y el tiempo de exposición se calculó con la fecha de la primera dispensación del nuevo fármaco prescrito. Para el cálculo de la media, las adherencias superiores al 100% (dato resultante de adelantos en la recogida de medicación ya que las visitas no estaban programadas) se consideraron como adherencia 100%.

Se calcularon dos porcentajes de adherencia:

- El % de adherencia previo al inicio del estudio: para lo cual se tuvo en cuenta las dispensaciones registradas previas al inicio del estudio en el 1 de junio de 2011.
- El % de adherencia durante el periodo de estudio: considerando solo las dispensaciones realizadas durante el periodo de estudio (del 1 de junio al 31 de diciembre de 2011)

Adicionalmente se compararon dichos porcentajes de adherencia para ver si existían diferencias significativas.

También se consideró que un paciente era adherente cuando no hubiese dejado de administrarse ninguna inyección en las 4 semanas previas del inicio del programa de AF<sup>220, 221</sup>.

- De seguridad<sup>222</sup>: se recogieron todas las reacciones adversas registradas, en la historia clínica de cada paciente, a los tratamientos inmunomoduladores que el paciente hubiese recibido, desde que iniciasen dichos tratamiento hasta el 31 de diciembre de 2011. De forma adicional, durante los 6 meses del periodo de estudio, a través de la historia farmacoterapéutica y la entrevista clínica se continuaron monitorizando y recogiendo todas las posibles reacciones adversas.
- Tratamientos domiciliarios recibidos: durante el periodo de estudio de junio a diciembre de 2011 se recopilaban todos los fármacos domiciliarios adicionales a los inmunomoduladores que el paciente tomase concomitantemente (antihipertensivos, antidiabéticos, etc.), por medio de la historia farmacoterapéutica, la historia clínica, la entrevista clínica y el programa informático de atención primaria Turriano®.
- Presencia o no de interacciones entre los citados tratamientos domiciliarios y los inmunomoduladores: se revisó la existencia de posibles interacciones a través del libro “Stockley’s Drug Interactions” en su octava edición<sup>223</sup> y por medio de la base de datos Micromedex®<sup>224</sup>
- Parámetros analíticos de los pacientes tratados con IFN: hemoglobina (Hb) (g/dL), leucocitos ( $10^3/\mu\text{L}$ ), plaquetas ( $10^3/\mu\text{L}$ ), creatinina (mg/dL), aspartato aminotransferasa (AST) (UI/L), alanina aminotransferasa (ALT) (UI/L), AST/ALT, bilirrubina.

Solo se midieron para el IFN debido a que es el tratamiento inmunomodulador con el que se han descrito más alteraciones hematológicas (anemia, trombocitopenia, leucopenia) y de enzimas hepáticas (hipertransaminasemia e hiperbilirrubinemia)<sup>150, 225-229</sup>

Estos valores se obtuvieron a través del programa informático de laboratorio de análisis clínicos del hospital. Se recogieron durante todos los periodos en que los pacientes incluidos hubiesen estado en tratamiento con algún IFN desde el diagnóstico de la EM hasta el 31 de diciembre de 2011.

Una vez recogidos se analizaron los valores extremos para cada parámetro:

- Valores mínimos de Hb, leucocitos y plaquetas.

- Valores máximos de creatinina, AST, ALT y bilirrubina.
- Satisfacción percibida por los pacientes diagnosticados de EM con la unidad de AF a pacientes externos del servicio de farmacia<sup>230</sup>: se midió a través de una encuesta satisfacción (anexo 1) con una escala Likert de 1 (muy malo) a 5 (muy bueno). La encuesta se pasó dos veces al paciente, tanto al inicio como al final del periodo de estudio, con el fin de comparar los resultados y de valorar el impacto de la AF en la satisfacción.
- De evaluación de la AF<sup>161, 215, 231</sup>: se identificaron PRM y se detectaron, previnieron y resolvieron RNM según la hoja de intervención farmacéutica de Resultados Negativos asociados a la Medicación del método Dáder<sup>215</sup> (anexo 2) durante las entrevistas clínicas realizadas durante el periodo de estudio de junio a diciembre de 2011.

#### **4. Obtención de la información**

##### **Seguimiento de los pacientes:**

El proceso de seguimiento se realizó mediante una serie de visitas que se describen a continuación:

- En la primera consulta se entrega al paciente un consentimiento informado para obtener la conformidad de su participación en el estudio y para que se recaben sus datos (anexo 3). A continuación se le pasa un cuestionario de satisfacción antes de comenzar el programa de AF para que lo complete en la consulta. Tras entregarlo el farmacéutico completa la historia farmacoterapéutica específica de EM, detectando, previniendo y resolviendo posibles PRM y RNM. Se proporciona información oral y escrita (folletos informativos: anexos 4 a 9) sobre el funcionamiento, administración, precauciones, efectos adversos, conservación y consejos útiles. Se pregunta sobre si ha dejado de administrarse alguna inyección durante las 4 semanas previas al inicio del programa de AF para evaluar la adherencia. También se le consulta sobre la presencia de reacciones adversas. Por último se dispensa medicación para 2 meses.

- En la siguientes consultas se sigue completando la historia farmacoterapéutica, detectando previniendo y resolviendo posibles PRM y RNM. Adicionalmente se dispensa medicación para 2 meses.
- En la cuarta dispensación (tras 6 meses): se sigue completando la historia farmacoterapéutica, detectando previniendo y resolviendo nuevos PRM y RNM. Al final se entrega un cuestionario de satisfacción para que se complete en la consulta. Se dispensará medicación para 2 meses.

En caso de que el paciente no pudiese acudir a la UPE a recoger la medicación en las visitas sucesivas, se realiza el mismo proceso con la persona que venga en su lugar a por el tratamiento, con el objeto de prestar la mejor atención dentro de las posibilidades reales de cada caso.

#### **Instrumentos de recogida de datos:**

**A) Una historia farmacoterapéutica específica para los pacientes con EM (anexo 10) que permitirá recabar la información incluida en los siguientes apartados<sup>214, 215</sup>:**

1. Datos de filiación y diagnóstico
  - Nombre y Apellidos.
  - Fecha de nacimiento.
  - NHC
  - Fecha de inicio del tratamiento.
  - Diagnóstico.
2. Tratamientos inmunomoduladores para el manejo de la EM
3. Un listado o registro de antecedentes de interés y/o eventos relevantes.  
Diagnósticos, tratamientos, situaciones fisiopatológicas, signos, síntomas, factores de riesgo, pruebas de laboratorio, alergias, situaciones sociales, psicológicas, ambientales, etc.
4. Medicamentos concomitantes.

Listado de todos los medicamentos (incluyendo consumos esporádicos y automedicación), plantas medicinales y otras terapias que el paciente tome. Se revisará la existencia de posibles interacciones a través del libro “Stockley’s Drug Interactions” en su octava edición<sup>223</sup> y por medio de la base de datos Micromedex®<sup>224</sup>

5. Parámetros analíticos.

Hb (g/dL), Leucocitos (cel/mcL), Plaquetas (cel/mcL), Creatinina (mg/dL), AST (UI/L), ALT (UI/L), Bilirrubina

6. Variables de adherencia y satisfacción: se preguntará al paciente si ha dejado de administrarse alguna inyección durante las 4 semanas previas al inicio del programa de AF para evaluar la adherencia.

7. Identificación de PRM, RNM y actuaciones frente a ellos según la hoja de intervención farmacéutica para el RNM del método Dáder.<sup>215</sup>

Según el tercer consenso de Granada se proponen una serie de PRM<sup>215, 216</sup> no exhaustivos ni excluyentes:

- Administración errónea del medicamento
- Características personales
- Conservación inadecuada
- Contraindicación
- Dosis, pauta y/o duración no adecuada
- Duplicidad
- Errores en la dispensación
- Errores en la prescripción,
- Incumplimiento
- Interacciones
- Otros problemas de salud que afectan al tratamiento
- Probabilidad de efectos adversos
- Problema de salud insuficientemente tratado
- Otros

Los RMN se clasificarían en<sup>215, 216</sup>:

- **NECESIDAD**
  - Problema de Salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.
  - Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.
- **EFFECTIVIDAD**
  - Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.
  - Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.
- **SEGURIDAD**
  - Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
  - Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

La actuación se basaría en la hoja de intervención farmacéutica para el RNM del programa Dáder<sup>215</sup>:

Categoría	Intervención	Definición
Intervenir sobre cantidad de medicamentos	Modificar la dosis	Ajuste de la cantidad de fármaco que se administra de una vez.
	Modificar la dosificación	Cambio en la frecuencia y/o duración del tratamiento.
	Modificar la pauta de administración (redistribución de la cantidad)	Cambio del esquema por el cual quedan repartidas las tomas del medicamento a lo largo de un día.
Intervenir sobre la estrategia farmacológica	Añadir un medicamento(s)	Incorporación de un nuevo medicamento a los que ya usa el paciente (no reemplaza).
	Retirar un medicamento(s)	Abandono de la administración de un determinado(s) medicamento(s) de los que utiliza el paciente.
	Sustituir un medicamento(s)	Reemplazo de algún medicamento de los que utilizaba el paciente por otros de composición diferente, o bien de diferente forma farmacéutica o vía de administración.
Intervenir sobre la educación al paciente	Educación en el uso del medicamento (disminuir el incumplimiento involuntario).	Educación en las instrucciones y precauciones para la correcta utilización y administración del medicamento.
	Modificar aptitudes respecto al tratamiento (disminuir el incumplimiento voluntario)	Refuerzo de la importancia de la adherencia del paciente a su tratamiento.
	Educación en medidas no farmacológicas	Educación del paciente en todas aquellas medidas higiénico-dietéticas que favorezcan la consecución de los objetivos terapéuticos.
<b>No está clara:</b> No se establece con claridad cual es la acción que debería de realizarse. Se remite al médico para que éste valore la situación del paciente y lleve a cabo la acción más adecuada.		

Cuando el efecto indeseado del medicamento (la inseguridad) está siendo tratada con otro medicamento, su resultado negativo no se clasificará como tal. En estos casos, se valorará la efectividad del medicamento que trata la inseguridad, y si el problema de salud (efecto indeseado) no está controlado, entonces el RNM se clasificará como una inefectividad del tratamiento que no lo controla.



8. Registro de documentación adicional:

- Encuestas de satisfacción

**B) La entrevista clínica permitirá:**

- Detectar e identificar RNM y PRM.
- Conocer antecedentes de interés y/o eventos relevantes
- Saber los medicamentos concomitantes que tome el paciente
- Descubrir la presencia de reacciones adversas.
- Indagar, en caso de producirse, el motivo de cambio del tratamiento inmunomodulador
- Conocer la adherencia al preguntar al paciente sobre si se ha dejado de administrar alguna dosis.

**C) Por medio de la historia clínica se recogerán:**

- Datos demográficos.
- Tratamientos inmunomoduladores recibidos y, en caso de producirse, los motivos de cambio.
- Antecedentes de interés y/o eventos relevantes.
- Los medicamentos concomitantes que pueda tomar el paciente.
- Las posibles reacciones adversas.

**D) Programa informático de pacientes externos de farmacia (Farmatools®):**

- El registro de dispensaciones nos permitirá conocer los tratamientos inmunomoduladores recibidos así como la fecha de inicio y fin de los mismos.
- Por medio del registro de dispensaciones también se calculará el % de adherencia.

**E) Programa informático Turriano® de atención primaria:**

- Permite conocer los medicamentos concomitantes recetados.

**F) A través del programa de laboratorio de análisis clínicos del hospital se recogerán los siguientes parámetros analíticos:** Hb (g/dL), Leucocitos (cel/mcL), Plaquetas (cel/mcL), Creatinina (mg/dL), AST/ALT, Bilirrubina

**G) Encuesta de satisfacción:** con una escala Likert de 1 (muy malo) a 5 (muy bueno).

## **5. Estrategias de análisis**

### **Análisis descriptivo:**

Se realizó un análisis descriptivo de las variables incluidas según su naturaleza cualitativa (frecuencias absolutas y relativas) o cuantitativa (medidas de tendencia central y de dispersión). La elección de las medidas de tendencia central y dispersión se realizó tras comprobar la adecuación de las variables a una distribución gaussiana mediante una prueba de Shapiro-Wilks. En las variables cuantitativas con una distribución gaussiana se describió mediante la media y desviación estándar; las variables no gaussianas con la mediana e intervalo intercuartílico.

### **Análisis inferencial:**

El análisis inferencial se realizará con pruebas de contraste de Ji cuadrado (indicadores cualitativos) y con test no paramétricos para datos apareados (test de Willcoxon).

Se utilizará como nivel de significación una  $p < 0,05$  (riesgo alfa del 5%) acompañando a las medidas de estimación de su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Los cálculos se realizarán mediante el programa PASW 18.0 (SPSS Inc).

## IV RESULTADOS

### 1. Descriptivo

Se seleccionaron 68 pacientes, 32 (47,1%) del Hospital General de Tomelloso y 36 (52,9%) del Hospital General La Mancha Centro.

Ninguno de los pacientes abandonó el tratamiento durante el periodo de estudio.

La distribución por edad, género y diagnóstico fue similar en ambos centros (Tabla 2) sin diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 2.** Descriptivos generales de los casos de EM por centros de asistencia

Variables	Global	Tomelloso	Alcázar
<b>Edad (años)</b>	40,5 ± 8,8	39,7 ± 8,3	41,3 ± 9,2
<b>Sexo</b>			
<b>Hombre</b>	19 (27,9%)	12 (37,5%)	7 (19,4%)
<b>Mujer</b>	49 (72,1%)	20 (62,5%)	29 (80,6%)
<b>Diagnóstico</b>			
<b>EMRR</b>	66 (97,1%)	31 (96,9%)	35 (97,2%)
<b>EMSP</b>	2 (2,9%)	1 (3,1%)	1 (2,8%)

*EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente; EMSP: EM Secundaria Progresiva*

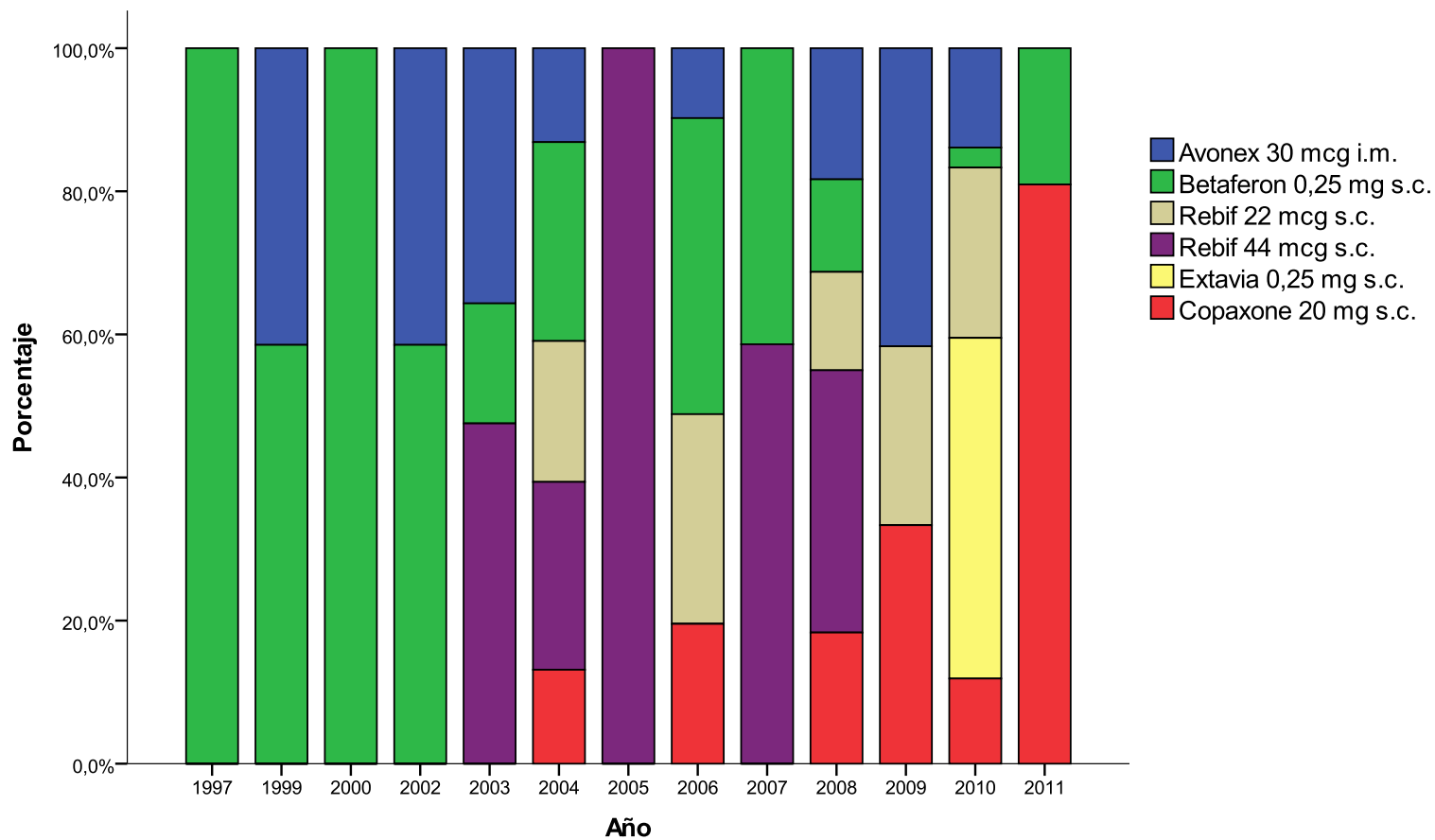
## 2. Tratamientos inmunomoduladores

Los 68 pacientes recibieron 95 tratamientos inmunomoduladores en total, siendo el más frecuente el interferón que en diferentes presentaciones supuso el 75,8% de las terapias (Tabla 3).

**Tabla 3.** Fármacos inmunomoduladores administrados

Tratamiento administrado	N (%)
<b>Avonex® (Interferon-β1a) 30 µg IM/ semana</b>	34 (35,8%)
<b>Betaferon® (Interferon-β1b) 0,25 mg SC/ 48 h</b>	17 (17,9%)
<b>Rebif® (Interferon-β1a) 22 µg SC 3 veces en semana</b>	10 (10,5%)
<b>Rebif® (Interferon-β1a) 44 µg SC 3 veces en semana</b>	9 (9,5%)
<b>Copaxone® (Acetato de glatirámero) 20 mg SC/ 48 h</b>	18 (18,9%)
<b>Tysabri® (Natalizumab) 300 mg IV/ 4 semanas</b>	5 (5,3%)
<b>Extavia® (Interferon-β1b) 0,25 mg SC/ 48 h</b>	2 (2,1%)

El tipo de tratamiento inmunomodulador de inicio cambió considerablemente, con un predominio del Betaferon® en las fases iniciales. De manera paulatina se fueron incorporando otros medicamentos (Figura 1).



**Figura 1.** Distribución anual de los tratamientos inmunomoduladores de inicio

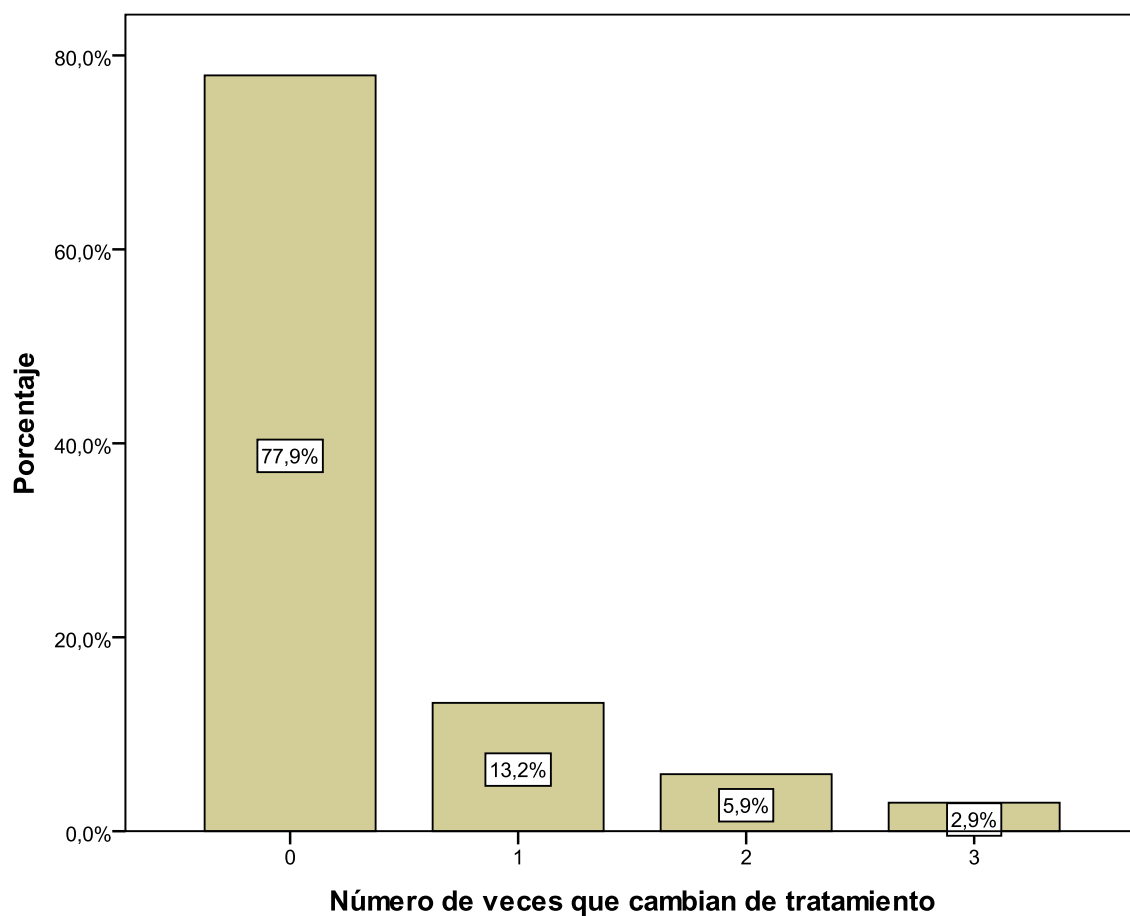
### 3. Cambios de tratamiento

De los 95 tratamientos administrados, cerca de una cuarta parte sufrieron cambios por diferentes motivos (Tabla 4), sobre todo Tysabri® y Betaferon®. El motivo más frecuente de cambio fue una respuesta subóptima.

**Tabla 4.** Frecuencias y motivos de cambios en el tratamiento inmunomodulador

Tratamiento	Sin cambios	Respuesta subóptima	Intolerancia	Problemas técnicos	Alergia	Anticuerpos anti-VJC
<b>Avonex® 30 µg IM</b>	31	2 (5,9%)	1 (2,9%)	0	0	0
<b>Betaferon® 0,25 mg SC</b>	10	2 (11,8%)	4(23,5%)	1 (5,9%)	0	0
<b>Rebif® 22 µg SC</b>	9 (90%)	1 (10%)	0	0	0	0
<b>Rebif® 44 µg SC</b>	8	1 (11,1%)	0	0	0	0
<b>Copaxone®20 mg SC</b>	12 (66,7)	6 (33,3%)	0	0	0	0
<b>Tysabri® 300 mg IV</b>	1 (20%)	0	0	0	3 (60%)	1 (20%)
<b>Extavia® 0,25 mg SC</b>	2 (100%)	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	73	12 (12,6%)	5(5,3%)	1 (1,1%)	3 (3,2%)	1 (1,1%)

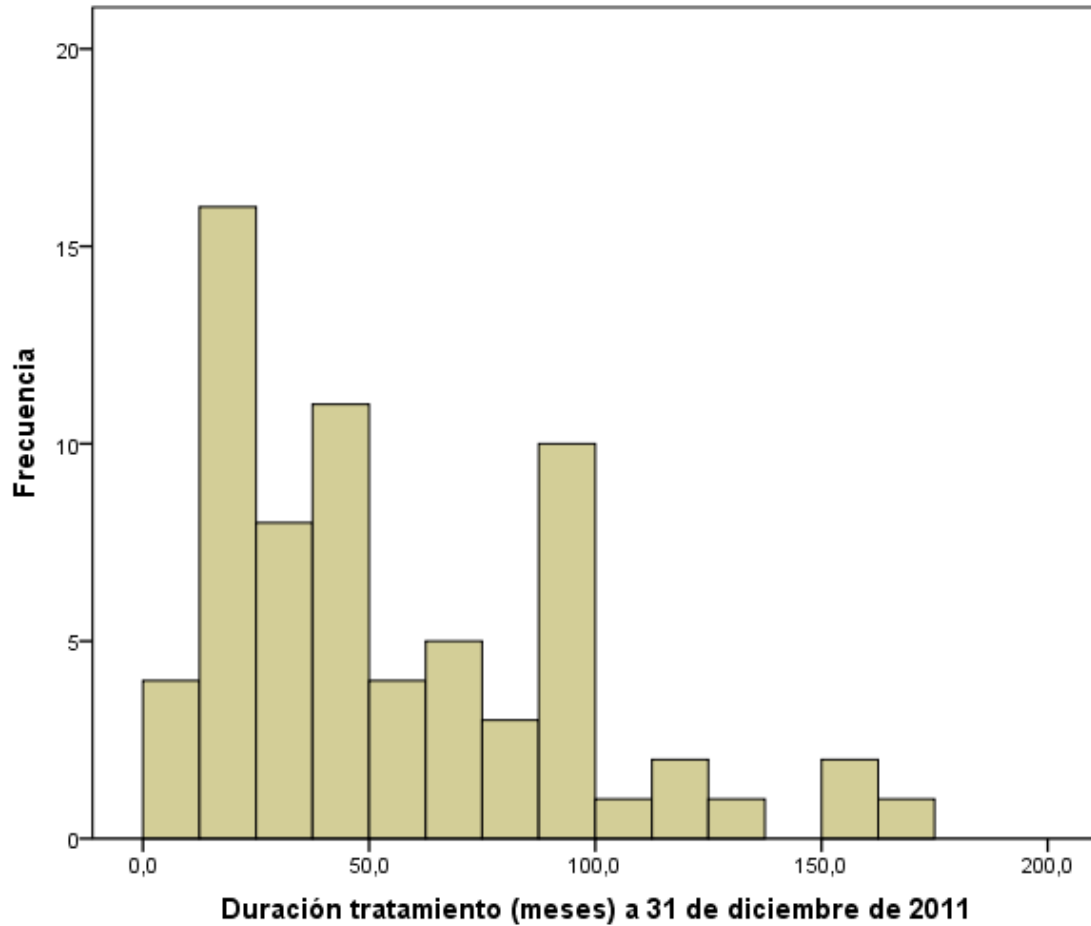
De los 68 pacientes la mayoría (77,9%) no sufrió cambios en el tratamiento inmunomodulador (Figura 2).



**Figura 2.** Cambios en el tratamiento (número de veces por paciente)

#### 4. Duración de tratamiento inmunomodulador

En la fecha de cierre del seguimiento (31 de diciembre de 2011) la duración mediana de los tratamientos fue de 39,5 meses, con un rango de 6,5 a 172 meses (Figura 3)

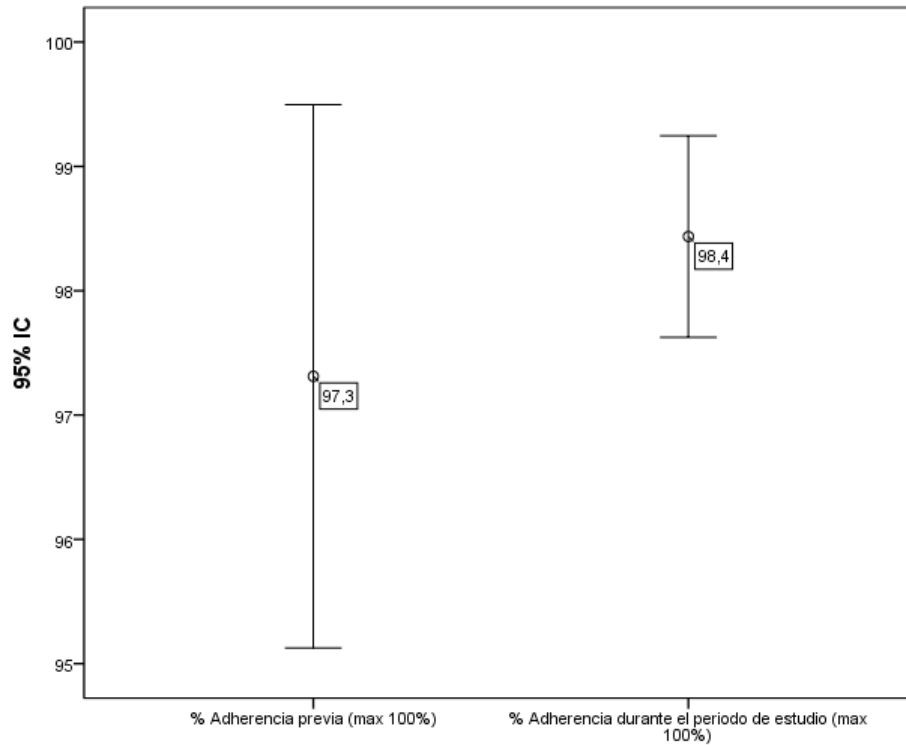


**Figura 3.** Duraciones de los tratamientos inmunomoduladores en la fecha de cierre del estudio



## 5. Adherencia al tratamiento inmunomodulador

En todos los pacientes se pudo medir la adherencia media acumulada. La diferencia entre la adherencia previa y durante el periodo de estudio no fue significativa (Figura 4): % Adherencia previa (máx. 100%) - % Adherencia durante el periodo de estudio (máx. 100%) = -1,12 (IC 95%= -3,39 – 1,14; p= 0,326)



**Figura 4.** Niveles medios e intervalo de confianza del 95% de la adherencia al tratamiento inmunomodulador previa y durante el periodo de estudio

Estos datos se relacionan con la autodeclaración como adherente por parte del paciente (86,2% de los casos en el centro de Tomelloso). No se pudo obtener este dato de los pacientes del hospital de Alcázar.

## 6. Monitorización de reacciones adversas al tratamiento inmunomodulador

Las reacciones adversas fueron frecuentes en los pacientes en tratamiento con interferón y solamente en tres casos no se registró ningún efecto adverso. La mayoría de fueron síntomas pseudogripales, seguidos de reacciones locales, cefalea y astenia (Tabla 5).

**Tabla 5.** Reacciones adversas asociadas a tratamiento con interferón (n=51)

Reacción adversa	N (%)
Síntomas pseudogripales	40 (78,4%)
Reacción en lugar de inyección	19 (37,3%)
Dolor de cabeza	14 (28,5%)
Astenia	14 (28,5%)
Insomnio	3 (5,9%)
Cualquier efecto adverso	48 (94,1%)

En los casos tratados con acetato de glatirámero hubo una menor frecuencia de efectos adversos, con un predominio de reacciones en el lugar de inyección (Tabla 6).

**Tabla 6.** Reacciones adversas asociadas a tratamiento con acetato de glatirámero (n =13)

Reacción adversa	N (%)
Reacción en lugar de inyección	7 (53,8%)
Dolor de cabeza	4 (30,8%)
Cualquier efecto adverso	7 (53,8%)

Para el manejo de los efectos adversos 38 pacientes en tratamiento con interferón (74,5%) necesitaron tomar AINES (antiinflamatorios no esteroideos).

## 7. Tratamientos domiciliarios

Entre los pacientes con tratamientos domiciliarios (n=34) predominaron como indicación la depresión, la hipertensión arterial, la ansiedad, el asma y la fatiga que acumularon más de la mitad de los casos (Tabla 7).

**Tabla 7.** Indicaciones de los tratamientos domiciliarios (n=74)

Fármaco	N	%	% acumulado
Depresión	10	13,5	13,5
HTA	8	10,8	24,3
Ansiedad	7	9,5	33,8
Asma	7	9,5	43,2
Fatiga asociada a EM	7	9,5	52,7
Dolor	6	8,1	60,8
Hipotiroidismo	5	6,8	67,6
Fibromialgia	4	5,4	73,0
Artrosis	3	4,1	77,0
Espasticidad	3	4,1	81,1
Espondilitis anquilosante	2	2,7	83,8
Hipercolesterolemia	2	2,7	86,5
Protector gástrico	2	2,7	89,2
Incontinencia urinaria	2	2,7	91,9
Antiespasmódico	1	1,4	93,2
Artritis	1	1,4	94,6
Estreñimiento	1	1,4	95,9
Insomnio	1	1,4	97,3
Profilaxis osteoporosis	1	1,4	98,6
Urticaria	1	1,4	100

Se registraron hasta 48 principios activos prescritos como tratamientos domiciliarios. Los principios activos más prescritos entre los pacientes con tratamiento domiciliario fueron la amantadina, la levotiroxina y el lorazepam que supusieron una quinta parte de las prescripciones (Tabla 8). No se detectó ninguna interacción entre los tratamientos inmunomoduladores y los domiciliarios.

**Tabla 8.** Principios activos de los tratamientos domiciliarios (n=74)

Fármaco	Total	%	% acumulado
Amantadina	7	9,5	9,5
Levotiroxina	5	6,8	16,3
Lorazepam	4	5,4	21,7
Amitriptilina	3	4,1	25,7
Citalopram	3	4,1	29,8
Budesonida	2	2,7	32,5
Clonazepam	2	2,7	35,2
Clorazepato dipotásico	2	2,7	37,9
Condroitín sulfato	2	2,7	40,6
Fluoxetina	2	2,7	43,3
Formoterol	2	2,7	46,0
Omeprazol	2	2,7	48,7
Pravastatina	2	2,7	51,4
Alprazolam	1	1,4	52,7
Agomelatina	1	1,4	54,1
Buscapina	1	1,4	55,4
Carvedilol	1	1,4	56,8
Cetirizina	1	1,4	58,1
Diacereina	1	1,4	59,5
Diazepam	1	1,4	60,9
Diclofenaco	1	1,4	62,2
Duloxetina	1	1,4	63,6
Enalapril	1	1,4	64,9
Escitalopram	1	1,4	66,3
Fluticasona	1	1,4	67,6
Gabapentina	1	1,4	69,0
Glucosamina	1	1,4	70,3
Hidroxiclorotiazida	1	1,4	71,7
Indapamida	1	1,4	73,0
Lactitol	1	1,4	74,4
Lisinopril	1	1,4	75,7
Lornoxicam	1	1,4	77,1
Metamizol	1	1,4	78,4
Mirtazapina	1	1,4	79,8
Paroxetina	1	1,4	81,1
Pregabalina	1	1,4	82,5
Raloxifeno	1	1,4	83,8
Ramiprilo	1	1,4	85,2
Rosuvastatina	1	1,4	86,5
Salbutamol	1	1,4	87,9
Salmeterol	1	1,4	89,2
Sertralina	1	1,4	90,6
Solifenacina	1	1,4	91,9
Sulfasalazina	1	1,4	93,3
Telmisartan	1	1,4	94,6
Tetrazepam	1	1,4	96,0
Tizanidina	1	1,4	97,3
Tolterodina	1	1,4	98,7
Torasemida	1	1,4	100,0

## 8. Parámetros analíticos de los pacientes tratados con IFN

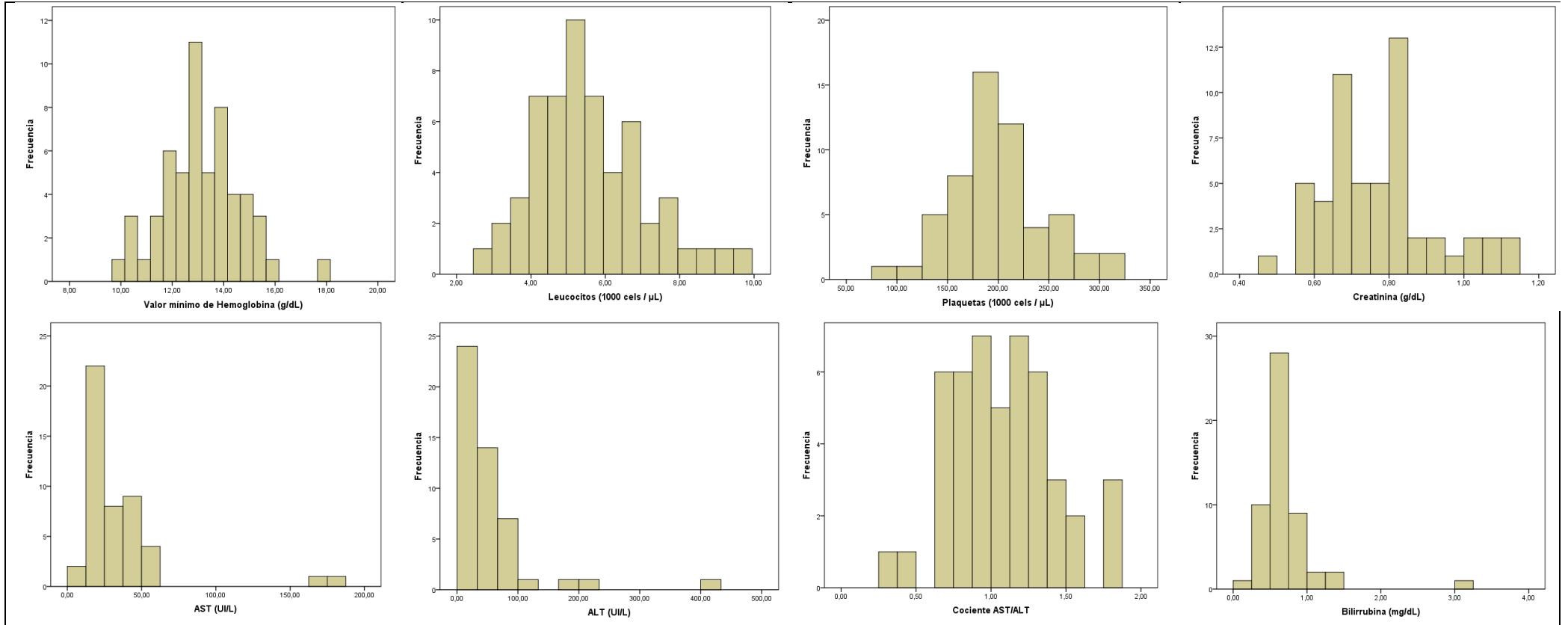
Entre los parámetros analíticos de los pacientes tratados con IFN, se alcanzaron valores mínimos por debajo de los intervalos de referencia en al menos el 25% de los pacientes para la hemoglobina y leucocitos y algo menos para las plaquetas. De forma similar, aproximadamente el 25% de los pacientes alcanzaron valores por encima de los normal en las transaminasas y bilirrubina. La creatinina se mantuvo dentro de los límites de referencia en todos los casos (Tabla 9)

**Tabla 9.** Descriptivos de los niveles extremos alcanzados por los parámetros analíticos

		Hemoglobina (g/dL)	Leucocitos (10 <sup>3</sup> /μL)	Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μL)	Creatinina (mg/dL)	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	AST/ALT Máximo	Bilirrubina (mg/dL)
		Mínimo	Mínimo	Mínimo	Máximo	Máximo	Máximo	Máximo	Máximo
<b>Media</b>		13,12	5,57	198,82	0,77	34,57	54,69	1,07	0,68
<b>Desviación estándar</b>		1,53	1,54	48,28	0,14	32,30	67,49	0,34	0,44
<b>Mínimo</b>		9,90	2,70	83,00	0,46	9,00	7,00	0,27	0,20
<b>Máximo</b>		17,70	9,70	311,00	1,14	176,00	419,00	1,86	3,20
<b>Percentiles</b>	<b>25</b>	12,13	4,50	173,25	0,66	19,00	20,00	0,81	0,50
	<b>Mediana</b>	13,10	5,40	190,50	0,77	24,00	34,00	1,08	0,60
	<b>75</b>	14,00	6,78	217,75	0,83	42,00	61,50	1,30	0,80
<b>Límites de referencia*</b>		12 – 16 g/dL (M) 13,5 – 17,5 g/dL (H)	4 – 10 10 <sup>3</sup> /μL	150 – 400 10 <sup>3</sup> /μL	0,5 – 1,2 mg/dL (M) 0,6 – 1,3 mg/dL(H)	12 – 36 UI/L	7 – 40 UI/L		0,2 – 1 mg/dL

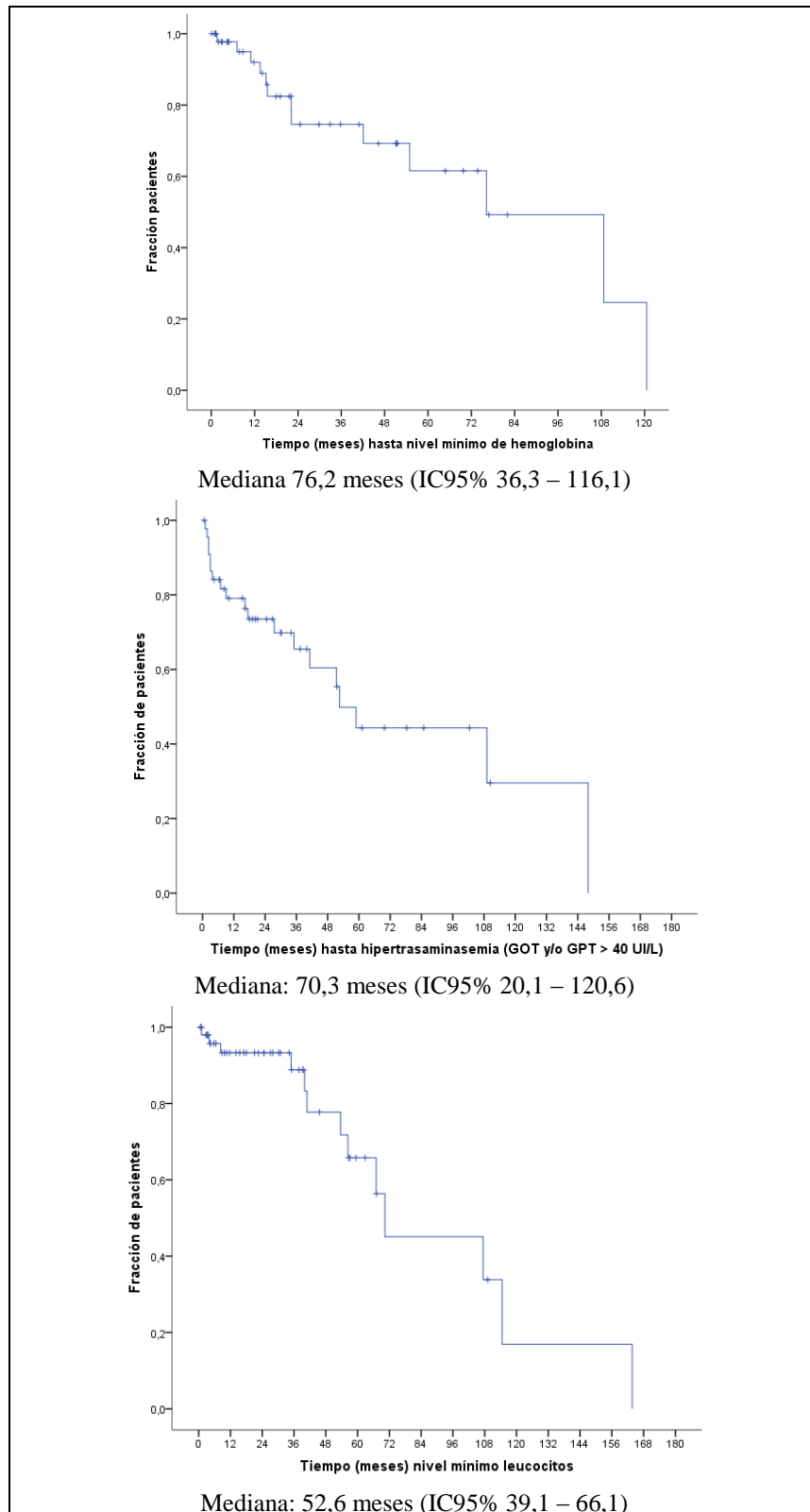
\* Fuente: Medimecum 2012; *M: mujeres; H: hombres*

La mayoría de parámetros analíticos siguieron una distribución normal excepto las transaminasas y bilirrubina con una distribución Log-normal (Figura 5)



**Figura 5.** Histograma de los parámetros analíticos

Los niveles mínimos de hemoglobina y leucocitos se alcanzaron en la mitad de los casos a partir de los 6 años de tratamiento, y la hipertransaminasemia a los 4 años y medio (Figura 6)



**Figura 6.** Curvas de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta alcanzar los valores mínimos de hemoglobina, leucocitos e hipertransaminasemia

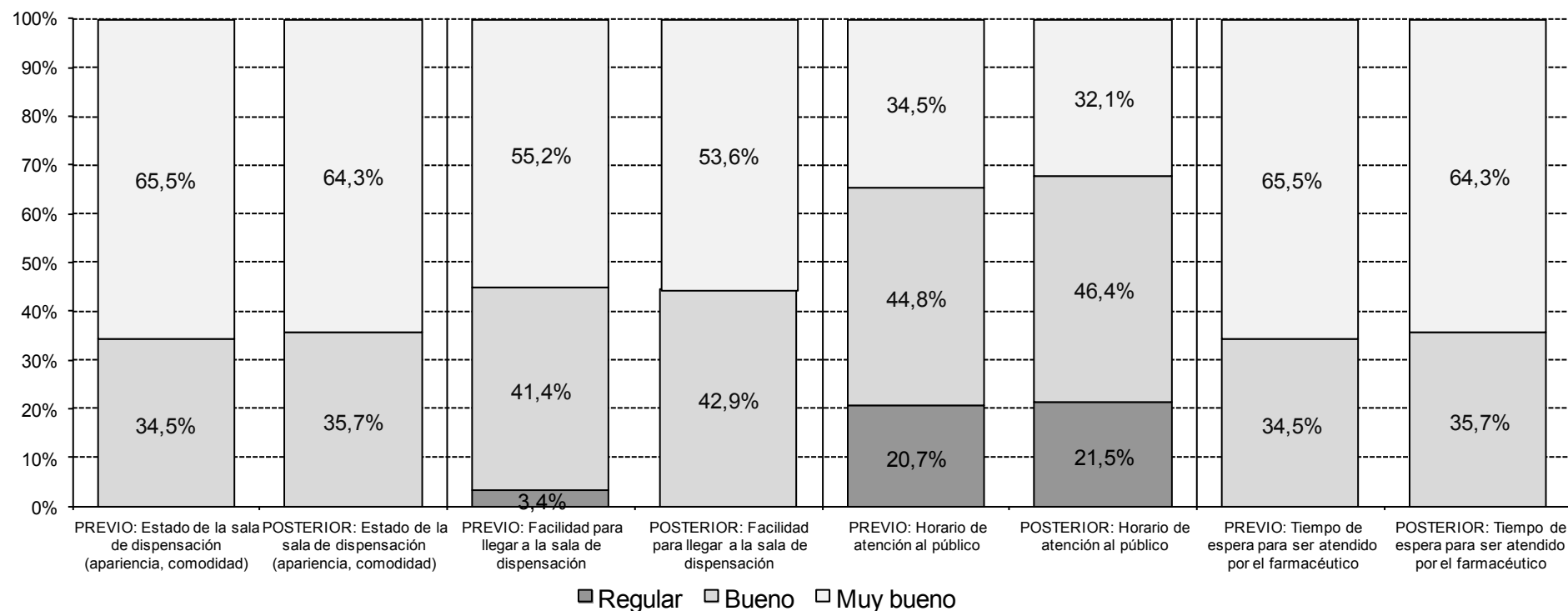
## 9. Cuestionarios

Se recogieron 29 encuestas de las 32 entregadas a los pacientes del hospital de Tomelloso (90,6%). No se pudieron obtener del hospital de Alcázar.

Para cada apartado de preguntas los resultados fueron:

### Zona y proceso de dispensación:

En general, los resultados previos y posteriores a la intervención son similares, sin diferencias significativas (Figura 7)

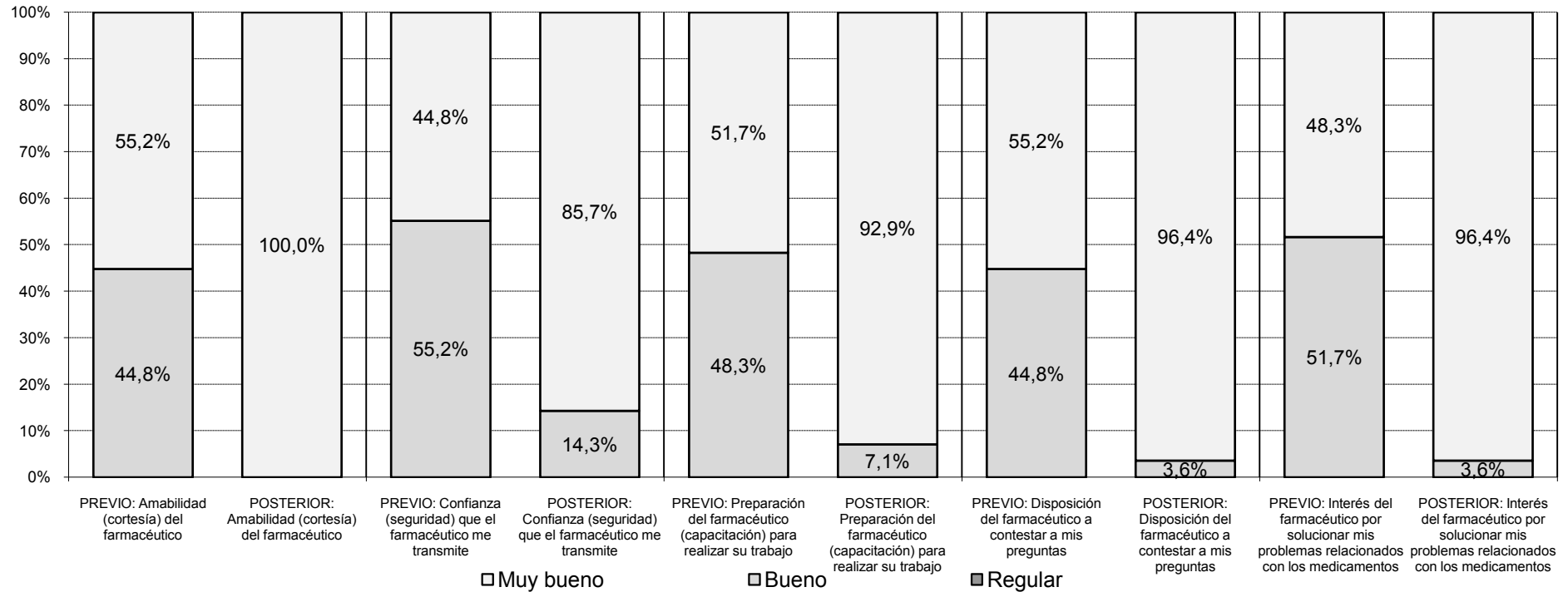


**Figura 7.** Respuestas relacionadas con la zona y proceso de dispensación.



## Habilidades del farmacéutico, confianza e interés

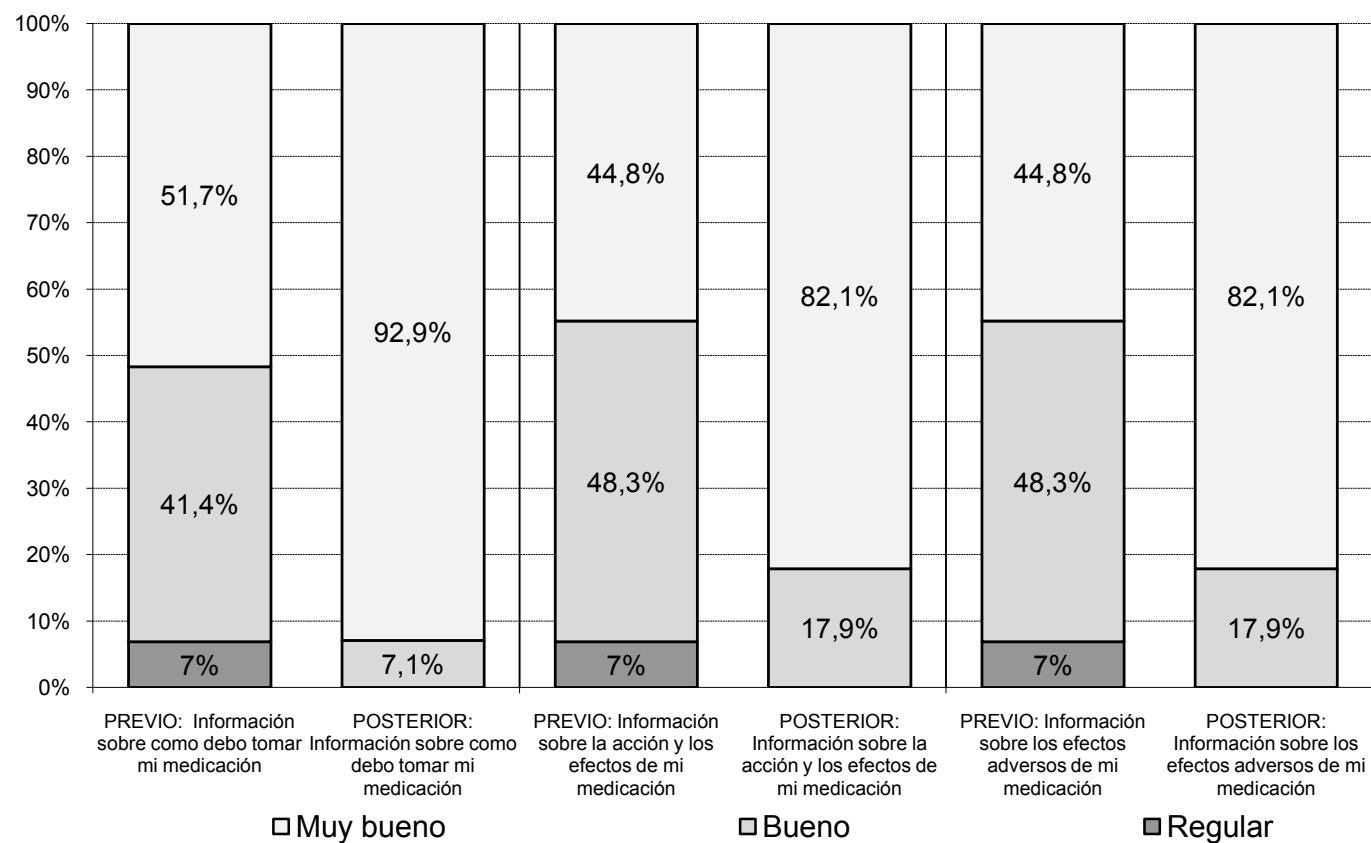
En este apartado se observan mejoras significativas ( $p < 0,001$ ) en todos los ítems (Figura 8)



**Figura 8.** Respuestas relacionadas con las habilidades del farmacéutico, confianza e interés

## Información recibida

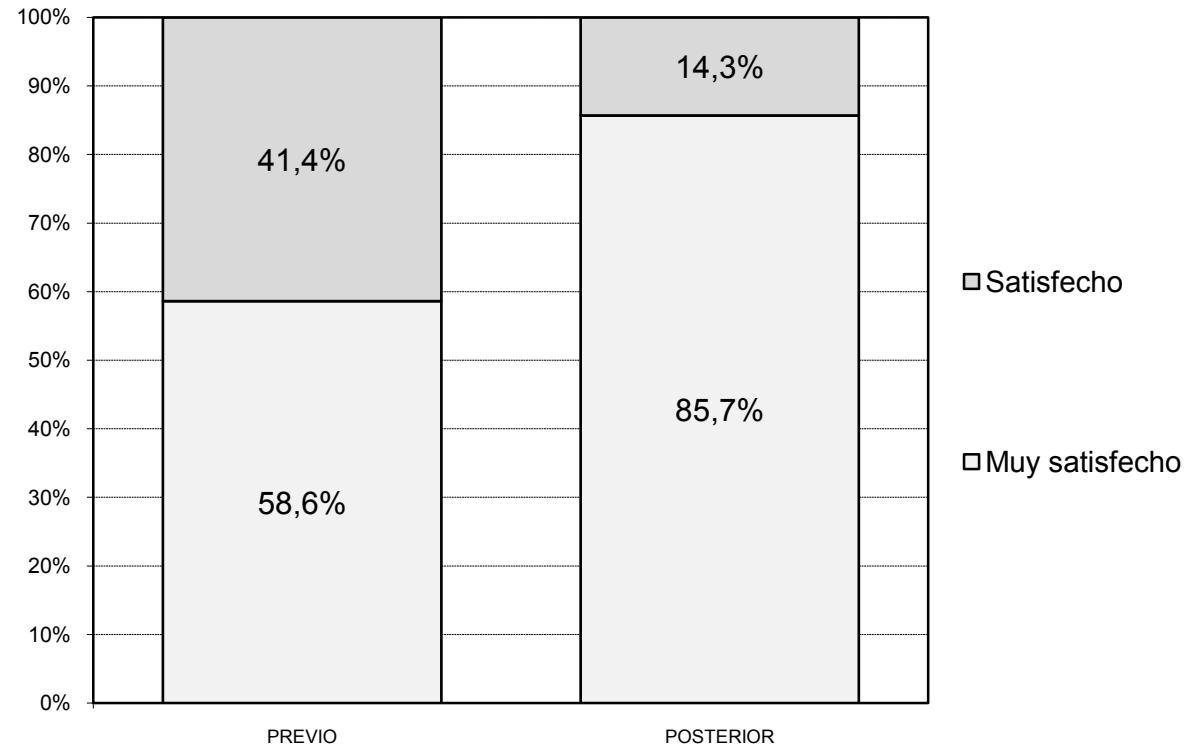
La información recibida por el paciente sobre su tratamiento fue valorada positivamente y mejoró de forma significativa ( $p < 0,001$ ) en todos los aspectos valorados tras la intervención (Figura 9)



**Figura 9.** Respuestas relacionadas con la información recibida sobre el tratamiento.

## Satisfacción global

De manera global, la satisfacción fue alta y mejoró significativamente ( $p=0,016$ ) tras la intervención de atención farmacéutica.



**Figura 10.** Satisfacción global

## **10. Intervención farmacéutica según el programa Dáder<sup>215</sup>.**

Se intervino sobre 13 de los 32 pacientes del hospital de Tomelloso (40,6%). La mayoría de los RNM (61,5%) fueron clasificados como de “inseguridad no cuantitativa”, siendo el PRM desencadenante de los mismos la “probabilidad de efectos adversos” como consecuencia de las reacciones en lugar de inyección. El resto de RNM (38,5%) fueron debidos a que 2 pacientes (15,4%) no tomaban AINES para el manejo de los síntomas pseudogripales característicos de los IFN y también debidos a que 3 pacientes (23,1%) seguían sufriendo efectos adversos de tipo pseudogripal a pesar de tomar una dosis de AINES antes o después de la administración del tratamiento inmunomodulador. Los dos medicamentos más implicados fueron el Avonex® seguido por el Betaferon®, suponiendo ambos más del 60% de los casos.

Para intentar solucionar el problema se realizó una intervención educativa sobre la forma de uso y administración del medicamento. También se recomendó la toma de AINES o tomarlos antes y después de la administración del IFN, en aquellos en los que persistían los síntomas pseudogripales a pesar de tomar una dosis de AINES.

En todos los casos la comunicación fue verbal, pero quedó registrada en la historia farmacoterapéutica y siempre fue aceptada por el paciente. Al final solo se resolvió el RNM en 9 de las 13 intervenciones (Tabla 10)

**Tabla 10.** Resultados de la intervención farmacéutica

	N	%
<b>Clasificación RNM</b>		
– Inseguridad no cuantitativa	8	61,5
– Inefectividad cuantitativa	3	23,1
– Problema de Salud no tratado	2	15,4
<b>Situación del PS</b>		
– Problema manifestado	13	100
<b>Medicamentos inmunomoduladores implicados</b>		
– Avonex® 30 µg	5	38,5
– Betaferon® 0,25 mg	3	23,1
– Rebif® 22 µg	1	7,7
– Rebif® 44 µg	1	7,7
– Extavia® 0,25 mg	1	7,7
– Copaxone® 20 mg	2	15,4
<b>Tipo de PRM</b>		
– Probabilidad de efectos adversos	10	76,9
– Problema de salud insuficientemente tratado	3	23,1
<b>Que se hizo para resolver el problema</b>		
– Intervenir sobre la forma de uso y administración del medicamento	8	61,5
– Añadir un medicamento	2	15,4
– Modificar la dosis	3	23,1
<b>Descripción de la acción</b>		
– Se educa al paciente sobre la manera de administrárselo	8	61,5
– Por síntomas pseudogripales se le recomienda tomar un AINE	2	15,4
– Por síntomas pseudogripales se le recomienda tomar AINES antes y después de la inyección	3	23,1
<b>Vía de comunicación</b>		
– Verbal con el paciente	13	100
<b>¿Qué ocurrió con la intervención?</b>		
– Fue aceptada por el paciente	13	100
<b>¿Qué ocurrió con el problema de salud?</b>		
– Disminuyó la reacción en el punto de inyección	5	38,5
– Mejoraron los síntomas gripales	4	30,8
– No disminuyó la reacción en el punto de inyección	3	23,1
– No mejoraron los síntomas gripales	1	7,7
<b>Resultado general</b>		
– Intervención aceptada y RNM resuelto	9	69,2
– Intervención aceptada y RNM no resuelto	4	30,8

## V DISCUSIÓN

### 1. Recapitulación interpretada de los principales resultados

En este trabajo de investigación mostramos la aplicación de un programa de AF sobre un grupo de pacientes con EM del área de influencia del Hospital General de Tomelloso y del Hospital General La Mancha Centro. El predominio observado de la forma de EMRR sobre el resto de variantes<sup>9, 13</sup> y la existencia de una mayor prevalencia en mujeres<sup>232</sup> es concordantes con la evidencia disponible. El tratamiento inmunomodulador más utilizado entre nuestros pacientes fue el IFN, concretamente el IFN-β1a en sus presentaciones de Avonex® o Rebif®. Sin embargo el tratamiento inicial mayoritario fue con Betaferon® (IFN-β1b), al ser el primer IFN aprobado<sup>141</sup>. A su vez, en consonancia con otros trabajos publicados los principales motivos de cambios de tratamiento inmunomodulador fueron la presencia de una respuesta subóptima y la intolerancia<sup>215, 233-236</sup>. La evidencia disponible muestra que el tratamiento a largo plazo con IFN o acetato de glatirámero parece ser eficaz a largo plazo<sup>237, 238</sup>, lo que justifica la elevada duración media de los tratamientos de nuestros pacientes (39,5 meses, con un rango de 6,5 a 172 meses.) La adherencia media acumulada de nuestros pacientes fue mayor del 95% antes y durante la implantación del programa de AF sin diferencias significativas entre ambos periodos. En otros estudios esta varía entre el 61,5%<sup>219</sup> y el 94,3%<sup>239</sup>. Si evaluamos la adherencia considerando que un paciente será adherente cuando no haya dejado de administrarse ninguna inyección en las 4 semanas previas del inicio del programa de AF el 86,2% de los pacientes del Hospital de Tomelloso lo fueron. Este dato se aproxima al de otros estudios publicados<sup>240-242</sup> en donde varía del 75%<sup>220</sup> al 82,4%<sup>221</sup>. Un 94,1% de los pacientes tratados con IFN presentaron algún efecto adverso frente al 53,8% de los tratados con acetato de glatirámero. Los efectos adversos más comunes fueron relacionados con el tratamiento con IFN, de mayor a menor frecuencia, los síntomas pseudogripales, las reacciones en el lugar de inyección, el dolor de cabeza, presencia de astenia e insomnio, coincidiendo con los datos publicados en varios estudios<sup>143, 145, 146, 225-229, 243-246</sup> y con los datos de las fichas técnicas<sup>225-228</sup>. En el caso del tratamiento con el acetato de glatirámero el principal efecto adverso fue la presencia de reacción en el lugar de inyección seguido por el dolor de cabeza, lo que se corresponde con la evidencia disponible<sup>225-228, 246</sup> y lo descrito

en su ficha técnica<sup>246</sup>. No se detectaron interacciones entre los tratamientos domiciliarios de los pacientes y los fármacos inmunomoduladores. Los tratamientos domiciliarios fueron sobre indicados sobre todo para manejar diversas comorbilidades asociadas a la EM<sup>247</sup>: depresión, ansiedad, fatiga, dolor, como antiespasmódicos, espasticidad, incontinencia urinaria, estreñimiento. En aproximadamente el 25% de nuestros pacientes tratados con IFN destacó la presencia de niveles de Hb y de leucocitos por debajo los intervalos de referencia y de determinaciones de AST o ALT por encima de los niveles de referencia. El número de pacientes con niveles de plaquetas por debajo del intervalo de referencia fue menos representativo. Además en casi un 50% de los casos los valores más bajos de Hb y leucocitos se alcanzaron a los 6 años de tratamiento, mientras que el de transaminasas a los 4,5 años aproximadamente. Esto concuerda con la evidencia disponible donde se han descrito alteraciones hematológicas y hepáticas entre las que destacan la leucopenia, la anemia, la trombocitopenia, la elevación de enzimas hepáticas y de la bilirrubina<sup>225-228</sup>. Hubo una mejora significativa entre las puntuaciones de las repuestas del cuestionario de satisfacción previas y posteriores a la implantación del programa de AF ( $p < 0,001$ ) en las preguntas sobre las “habilidades del farmacéutico, confianza e interés”, “la información recibida” así como en la pregunta general de “satisfacción global”. Esto demuestra que el programa de AF implantado ha contribuido a mejorar la percepción del paciente sobre la calidad de la AF recibida. La mayoría de los RNM detectados (61,5%) fueron de tipo de “inseguridad no cuantitativa”, debidos a reacciones en el lugar de inyección como consecuencia de la “probabilidad de efectos adversos” (PRM) de este tipo, característico los tratamientos inmunomoduladores administrados por vía parenteral. El resto de RNM (35,8%) fueron debidos a que hubo pacientes que no tomaban AINES para el manejo de los síntomas pseudogripales o tomaban una dosis insuficiente. Todas las intervenciones, donde se educó sobre la forma de administración o aconsejó sobre la toma de AINES, fueron aceptadas y siempre la comunicación fue verbal. Al final solo se resolvió el RNM en 9 de las 13 intervenciones.

## **2. Interpretación de los resultados obtenidos atendiendo la evidencia disponible:**

### **Parámetros descriptivos:**

Entre nuestros pacientes la prevalencia fue unas 2,5 veces mayor en mujeres (72,1%) si lo comparamos con los hombres (27,9%). Esto concuerda con la literatura disponible: en Europa se habla de una prevalencia de 1,1 a 3,4 veces mayor en mujeres que en hombres<sup>232</sup>, el motivo de esta mayor prevalencia en mujeres es desconocida.

En Europa también predomina la forma de EMRR, concretamente en España hay estudios que muestran un porcentaje del 68% al 82% de los casos de EM<sup>9, 13, 232</sup>. Entre nuestros pacientes la modalidad de EMRR fue la diagnosticada en más del 90% de nuestros casos.

### **Tratamientos inmunomoduladores:**

El tratamiento mayoritario fue el interferón (75,8% de las terapias). Esto puede explicarse en parte debido a que es el primer tratamiento inmunomodulador que surgió<sup>141</sup> y a que si un tratamiento instaurado permite controlar la enfermedad no hay evidencia que avale una mayor eficacia del acetato de glatirámero frente a los IFN- $\beta$ <sup>248, 249</sup>. Concretamente Avonex® con un 35,8% de los tratamientos es el mayoritario entre los interferones además es el que ha sufrido menos cambios de tratamiento.

Esto puede explicarse en parte por el hecho de que tiene una administración semanal por vía IM, en comparación con la administración SC cada 48h del Betaferon® y del Extavia® o 3 veces en semana en el caso del Rebif®. Para iniciar un tratamiento o en caso de necesidad de cambio se tiene muy en cuenta la tolerancia y son comunes los cambios por intolerancia en relación con la vía de administración<sup>235</sup>, siendo las reacciones en el lugar de inyección más frecuentes cuando se usa la vía SC<sup>250, 251</sup>.

El tratamiento inicial mayoritario fue el Betaferon® al ser el primer medicamento aprobado por la FDA<sup>141</sup> en 1993. Avonex® y Copaxone® se aprobaron en 1996 seguidos por Rebif® en 2002 a raíz de un estudio randomizado comparativo<sup>152</sup> con Avonex®. Extavia® se aprobó en 2009.



### **Cambios de tratamiento:**

En consonancia con la evidencia publicada, entre nuestros pacientes la respuesta subóptima fue el principal motivo de cambio de tratamiento inmunomodulador. Esta descrita una frecuencia de hasta un 30% de fallo terapéutico o respuesta subóptima a los tratamientos de primera línea durante los primeros tres años del comienzo del tratamiento inmunomodulador<sup>233, 234</sup>. Para determinar que hay una respuesta subóptima existe consenso en que deben presentarse más de dos lesiones activas en la RM y presentarse una actividad clínica demostrada por la presencia de brotes o por un aumento de la discapacidad<sup>236</sup>.

Aunque el acetato de glatirámero haya presentado una mayor tasa de cambios por el motivo de una respuesta subóptima, en un principio no puede atribuirse una posible menor efectividad del fármaco. Hay publicados diversos estudios comparativos con acetato de glatirámero: IFN- $\beta$ 1b vs. acetato de glatirámero<sup>175, 177</sup>, IFN- $\beta$ 1a vs. acetato de glatirámero<sup>176</sup>. Ninguno de ellos ha mostrado diferencias significativas respecto a la eficacia.

Donde hay una mayor controversia es en la eficacia comparada entre IFN- $\beta$ 1b y IFN- $\beta$ 1a<sup>145, 152, 252</sup>. En el estudio INCOMIN<sup>145</sup> de 2 años de duración sobre 188 pacientes, que comparó IFN- $\beta$ 1b frente a IFN- $\beta$ 1a se encontró que había una diferencia significativa a favor del IFN- $\beta$ 1b respecto a la tasa de pacientes libres de recaída. Como limitación de este estudio cabe destacar que no tuvo un diseño ciego. Sin embargo en un estudio Danés sobre 300 pacientes que comparó IFN- $\beta$ 1a 22  $\mu$ g /semana frente a IFN- $\beta$ 1b 250  $\mu$ g /48h no se encontraron diferencias significativas respecto a la tasa anual de recaídas.

También hay discrepancias respecto a las diferentes pautas, existiendo estudios comparativos entre los diferentes regímenes para IFN- $\beta$ 1a: en el estudio EVIDENCE<sup>152</sup> se comparó durante 6 meses la dosis de IFN- $\beta$ 1a 30  $\mu$ g /semana IM (n=338) frente a la dosis de 44  $\mu$ g /3 veces por semana SC (n=339). Se halló una diferencia estadísticamente significativa favorable al IFN- $\beta$ 1a con la dosis de de 44  $\mu$ g /3 veces por semana SC respecto al de IFN- $\beta$ 1a 30  $\mu$ g /semana IM (49% vs. 36%) a los 6 meses, pero tras un seguimiento adicional hasta las 48 semanas se observó una diferencia favorable al IFN- $\beta$ 1a SC pero ya no era significativa. Este estudio fue muy criticado debido a que no fue ciego, la duración fue muy corta (6 meses) y se compararon diferentes dosis, frecuencias y vías de administración. Además el desarrollo de

anticuerpos neutralizantes fue más importante en el grupo de IFN-β1a SC que en el de IM (25% vs. 2%,  $p < 0,0001$ ).

Los anticuerpos neutralizantes: pueden limitar la eficacia del IFN-β medida por la actividad en la RMN, las recaídas y la progresión de la enfermedad de RMN<sup>160-164</sup>. Todos los interferones son capaces de estimular la producción de anticuerpos neutralizantes, que reducen la biodisponibilidad del IFN<sup>165</sup>. La tasa de formación de anticuerpos neutralizantes varía según el tipo de interferón, el régimen de dosis y duración de la terapia IFN-β.<sup>166, 167</sup>

- En un estudio comparativo en el que analizaron el suero de 125 pacientes, el riesgo de formación de anticuerpos después de más de 18 meses de tratamiento fue mayor con IFN-β1b (Betaferon®), intermedio con IFN-β1a (Rebif®) y más bajo con IFN-β1a (Avonex®) (31, 15 y 2 %, respectivamente)<sup>166</sup>.
- En un estudio de 455 pacientes con EM tratada con diferentes preparados de IFN-β y seguidos durante 6-78 meses, la probabilidad de permanecer libre de una prueba positiva de Anticuerpos neutralizantes disminuyó con el tiempo<sup>167</sup>. La probabilidad acumulativa de tener anticuerpos neutralizantes era aproximadamente del 60 % para IFN-β1b (Betaferon®) e IFN-β1a (Rebif®), mientras que la probabilidad fue significativamente inferior para el IFN-β1a (Avonex®) que era de un 20 % aproximadamente
- Los pacientes que permanecieron con anticuerpos neutralizantes negativos durante al menos 24 meses en terapia con IFN-β tenían pocas probabilidades de desarrollar anticuerpos neutralizantes<sup>167</sup>.

Estos hallazgos pueden tener consecuencias para la elección de la terapia. Mientras que el uso de IFN-β1a (Avonex®) administrado una vez semanal para evitar el problema de los anticuerpos neutralizantes, es una estrategia viable, IFN-β1a (Avonex®) tiene una actividad biológica acumulada inferior que IFN-β1a (Rebif®) administrado tres veces una semana o IFN-β1b (Betaferon®) administra cada dos días, lo que sugiere que no existe ningún fármaco que tenga una eficacia óptima con una mínima formación de Anticuerpos neutralizantes<sup>168</sup>.

Otro motivo de cambio descrito es la presencia de intolerancia. Está demostrado que el cambio motivado por la intolerancia derivada de la vía de administración está justificado en el caso de cambio de un tipo de IFN-β por otro<sup>215, 235, 236</sup>. El cambio de IFN-β por acetato de glatirámico por motivos de intolerancia está menos claro, hay

estudios que no han mostrado diferencias significativas en la tolerabilidad entre IFN- $\beta$ 1a y acetato de glatirámero<sup>176</sup>, pero hay otros que si justifican el cambio de IFN- $\beta$  por acetato de glatirámero en caso de intolerancia<sup>253, 254</sup>.

Los efectos adversos responsables del cambio o discontinuación del tratamiento más comunes son el síndrome pseudogripal, las reacciones en el lugar de inyección y las alteraciones a nivel hepático<sup>255-258</sup>.

El escalado desde los tratamientos inmunomoduladores de primera línea (IFN- $\beta$ 1b, IFN- $\beta$ 1a, acetato de glatirámero y azatioprina) a otro de segunda línea, que en nuestro caso ha sido el Natalizumab se basa en la utilización de un medicamento con una mayor efectividad, pero también con una mayor toxicidad, intentando maximizar el equilibrio beneficio/riesgo<sup>235</sup>. Natalizumab no es un agente de primera línea porque puede producir LMP, una complicación potencialmente mortal, aunque su frecuencia es baja. Debe reservarse para los pacientes con EMRR activo refractaria o resistente a los interferones beta y al acetato de glatirámero y para los pacientes que son intolerantes de estos medicamentos<sup>134</sup>

Entre nuestros pacientes cabe destacar la existencia de 3 casos de alergia retardada a Natalizumab a partir de la segunda dosis que motivaron su discontinuación. Hay publicados casos simples de situaciones similares<sup>259, 260</sup>. Un grupo de investigadores alemanes presentan el caso de un hombre de 23 años con EM que, 8 horas después de la administración de la segunda dosis de natalizumab presentó una reacción alérgica<sup>259</sup>. También está descrito, a través del estudio AFFIRM<sup>261</sup>, la presencia de reacciones de hipersensibilidad hasta en un 4% de los pacientes y generalmente dentro de las 2 horas posteriores a su administración.

La LMP es el efecto adverso más grave que puede causar el natalizumab y está causada por la reactivación del virus JC<sup>262, 263</sup>. Se estima una incidencia de 1,5 casos por cada 1000 pacientes<sup>264</sup>.

### **Duración mediana de los tratamientos:**

El beneficio a largo plazo de los tratamientos con IFN- $\beta$  no ha sido del todo probado. Los ensayos clínicos randomizados solo han evidenciado beneficios durante un tiempo relativamente corto debido a la limitada duración de estos estudios<sup>142, 144-146, 252, 265</sup> (unos 2 años). Un meta-análisis de ensayos publicados entre 1993 y 2002 llegó a la conclusión

de que la eficacia de los interferones recombinantes en las exacerbaciones era modesta tras un año de tratamiento, y que los datos existentes son insuficientes para la evaluación de la eficacia en dos años<sup>266</sup>. Como ya se ha comentado, los resultados de una serie de estudios de extensión de ensayos clínicos sugieren que continúa el beneficio del tratamiento de la EMRR con IFN- $\beta$  más allá de dos años<sup>149, 150</sup>. Sin embargo, las conclusiones definitivas están excluidas por las limitaciones de estos estudios, no ciegos en muchos casos, sin asignación aleatoria, con análisis retrospectivos de eventos clínicos y con un gran número de pacientes perdidos durante el seguimiento. Ensayos controlados aleatorios ciegos, con IFN- $\beta$  a largo plazo para EMRR son ideales para resolver este problema, pero se consideran poco prácticos y posiblemente no éticos<sup>267</sup>. Los estudios de observación a largo plazo son más prácticos, y estos pueden analizarse mediante la aplicación de ponderación de puntuación de propensión, un método estadístico que reduce los sesgos en los estudios de observacionales<sup>268-270</sup>. Este enfoque fue empleado en un estudio observacional prospectivo no controlado de 1504 pacientes con EMRR, en el que 1103 pacientes fueron tratados con varios IFN- $\beta$  (Betaferon®, Avonex® y dos regímenes diferentes de dosis de Rebif) y 401 no se trataron<sup>237</sup>. Con una mediana de seguimiento de 5,7 años, el tratamiento con IFN- $\beta$ , en comparación con ningún tratamiento con IFN- $\beta$  se asoció con una reducción significativa en la probabilidad de progresión hacia la forma secundaria progresiva (HR= 0,38, IC= 95% 0,24-0,58) y con una reducción significativa en la probabilidad de progresar a una puntuación de EDSS> 4 (HR= 0,7, IC= 95% 0,53-0,94) o de EDSS>6 (HR= 0,6, IC= 95% 0,38-0,95). Aunque este estudio proporciona pruebas adicionales de apoyo que el tratamiento con IFN- $\beta$  previene la progresión a largo plazo de la discapacidad en EMRR<sup>237</sup>, se necesitan más estudios para confirmar tal beneficio. En una revisión<sup>238</sup> de los datos de diferentes ensayos de extensión abiertos con acetato de glatirámico, realizados a partir de un ensayo clínico de fase III doble ciego y controlado frente a placebo<sup>170</sup> con una duración de 24 meses, y que continuaron durante 6-10 años después de la aleatorización inicial<sup>171, 271-274</sup> se observó que tras un año de tratamiento la tasa de recaídas se redujo en un 50% (desde 1,18 recaídas al año antes de su inclusión a 0,60 recaídas al año). A partir de entonces, la tasa de recaídas siguió disminuyendo progresivamente, llegando a menos de 0,2 recaídas al año a partir del noveno año de tratamiento en adelante. Para el 65% de los pacientes, las puntuaciones de EDSS se mantuvieron estables o mejoraron durante el período de tratamiento mientras que el 8% había alcanzado una puntuación de 6 en la escala EDSS

(incapacidad de caminar sin ayuda) tras un periodo continuado de tratamiento de 10 años. Esto demuestra en parte la eficacia a largo plazo del acetato de glatirámico.

En concordancia con nuestros resultados, en donde la mediana de duración de los tratamientos fue de 39,5 meses hasta un máximo de 172 meses, la evidencia disponible justifica un tratamiento continuo durante largos periodos de tiempo.

### **Adherencia al tratamiento inmunomodulador:**

La adherencia media acumulada en nuestros pacientes, según el registro de dispensaciones, fue del 98,4% durante el periodo de estudio, algo mayor que la registraron previamente (97,3%), aunque las diferencias no fueron significativas. Este dato es superior a otro estudio prospectivo publicado de 18 meses de duración en el cual se utilizó la misma metodología y donde se observó una adherencia media acumulada global del 61,5%<sup>219</sup>. Esto puede explicarse en parte por el menor número de meses de la fase prospectiva de nuestro estudio, lo que conlleva un menor número de dispensaciones que previsiblemente sobreestimaría en parte la adherencia. Sin embargo, en otro estudio retrospectivo donde también se evaluó la adherencia a través del registro de dispensaciones se observó una adherencia media del 94,3% para el IFN- $\beta$ 1b<sup>239</sup>, lo que se aproxima más a nuestros resultados. Utilizando la metodología de preguntarle al paciente si se había dejado de administrarse una dosis durante las 4 semanas previas al inicio del programa de AF entre los pacientes de Tomelloso un 86,2% de los pacientes no había dejado de administrarse ninguna dosis, lo que se correlaciona más con otros estudios donde se observaron adherencias a los tratamientos inmunomoduladores con IFN- $\beta$  y acetato de glatirámico de entre el 75%<sup>220</sup> y el 82,4%<sup>221</sup>. En otros estudios, donde se determinó la adherencia a partir las discontinuaciones del tratamiento inmunomodulador se observaron adherencias de entre el 74% y el 84%<sup>240-242</sup>, la cual se aproxima también a nuestros resultados.

Respecto a los factores que disminuyen la adherencia se ha observado que una de las principales causas es el olvido de alguna dosis, con una incidencia mayor al 50% en los pacientes no adherentes, siendo mayores estas pérdidas de dosis entre los tratamientos que requieren un mayor número de dosis. La otra causa principal descrita son las reacciones adversas en el lugar de inyección, descrita en hasta un 30% de los pacientes con una mala adherencia<sup>220</sup>. En otro estudio sobre 108 pacientes se determinó que la causa principal de discontinuación fue la presencia de efectos adversos (52%), seguido

por la presencia de progresión (40%) y la percepción de que el tratamiento era ineficaz (20%)<sup>275</sup>. Otros factores se han relaciona con una mayor herencia tales como el sexo femenino, la facilidad de administración, la satisfacción con la terapia, el tratamiento en un centro especializado en EM y el apoyo familiar<sup>220</sup>. El uso de autoinyectores también se ha asociado a una menor reacción adversa en el lugar de inyección<sup>251</sup>. Aunque actualmente no está determinado el nivel mínimo de adherencia deseada<sup>239</sup>, se ha demostrado que los mayores beneficios a largo plazo solo se consiguen a través de un tratamiento continuo y sostenido<sup>251</sup>. Además, la adherencia al tratamiento es uno de los factores que repercuten en la CVRS. Un estudio realizado sobre una cohorte española de 252 pacientes mostró que los pacientes con una buena adherencia presentaron mejores puntuaciones en el cuestionario Multiple Sclerosis International Quality of Life (MuSIQoL) de CVRS en la visita basal y a los dos años, siendo significativamente superior en las dimensiones del bienestar físico y de la sintomatología<sup>276</sup>. Los pacientes con mayor edad y comprensión de su enfermedad y de su tratamiento presentaron un mejor cumplimiento.

### **Reacciones adversas:**

La presencia de síntomas pseudogripales es uno de los efectos adversos más comunes del IFN- $\beta$  descritos en la fichas técnicas de los diferentes interferones- $\beta$ 1a y- $\beta$ 1b<sup>225-228</sup>, lo que coincide con nuestra muestra de pacientes estudiada, concretamente el dolor de cabeza fue el síntoma más manifestado. Típicamente consisten en fiebre, escalofríos, malestar general, mialgia, dolor de cabeza, náuseas y / o vómitos. El mecanismo exacto de por qué lo producen no está claro, pero se sabe que el IFN- $\beta$  produce cambios en los niveles de citoquinas, incluyendo el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , la interleukina 6, y el IFN- $\gamma$ , los cuales podrían ser en parte responsables de los síntomas pseudogripales<sup>277-279</sup>.

La incidencia de síntomas pseudogripales ha sido descrita entre el 52-77% de los pacientes tratados con IFN- $\beta$ 1b SC, del 53-76% de los pacientes tratados con IFN- $\beta$ 1a IM, del 56-69% de los pacientes tratados con IFN- $\beta$ 1a 22  $\mu$ g SC y del 45-69% de los pacientes con IFN- $\beta$ 1a 44  $\mu$ g SC<sup>143, 145, 146, 229, 243-245</sup>. La incidencia de los casos de síntomas pseudogripales tras el tratamiento con IFN- $\beta$ 1b puede estar influenciada por la masa corporal y por la edad. Un 60% de los pacientes entre los 18-28 años, tratados con IFN- $\beta$ 1b experimentaron síntomas pseudogripales, comparado con el 37% de los

pacientes entre 42-50 años<sup>146</sup>. En el primer mes de tratamiento, el 70% de los pacientes con una superficie corporal de 1,29-1,58 m<sup>2</sup> experimentaron síntomas pseudogripales, comparado con el 38% de los pacientes con una superficie corporal de entre 1,98-2,54 m<sup>2</sup>. Una posible explicación podría ser que los pacientes con una menor superficie corporal reciben una dosis mayor cuando se ajusta a la superficie corporal<sup>251</sup>.

Los efectos adversos pseudogripales tienen un curso variable, dentro de las 2-8 horas posteriores a la inyección y pueden durar 24 horas<sup>280, 281</sup>. Su incidencia puede disminuir en el tiempo. En un estudio la incidencia disminuyó un 8% tras un año de tratamiento con IFN-β1b SC<sup>143</sup>, un 34% tras 1-1,5 años en tratamiento con IFN-β1a SC<sup>245</sup> y un 22% tras 1-1,5 años de tratamiento con IFN-β1a 44 μg SC<sup>245</sup>. Aquellos pacientes no tratados con IFN-β1a tienen una mayor probabilidad de desarrollar síntomas pseudogripales que aquellos que nunca fueron tratados<sup>282</sup>, una interrupción del tratamiento puede producir también una recurrencia de los síntomas pseudogripales<sup>283</sup>. En el estudio EVIDENCE<sup>152</sup>, el grupo de pacientes tratados con IFN-β1a IM semanal durante 64 semanas tuvo una incidencia significativamente mayor de efectos adversos pseudogripales que aquellos tratados con IFN-β1a SC 3 veces a la semana, lo que sugiere que una mayor frecuencia de inyecciones se traduce en una menor incidencia de efectos adversos pseudogripales al repartir más la dosis. Los efectos adversos pseudogripales han sido un motivo para la suspensión del tratamiento<sup>152, 284, 285</sup>.

Las reacciones en el lugar de inyección son también de las más comunes tanto para los IFN y el acetato de glatirámico<sup>225-228, 246</sup>, lo que concuerda con nuestros resultados. Se han descrito diferentes frecuencias de reacciones en el lugar de inyección. En un estudio de 64 semanas<sup>152</sup> se observaron reacciones en el lugar de inyección en 85% en pacientes que recibieron IFN-β1a 44 μg SC /3 veces en semana, del 33% en pacientes con 30 μg de IFN-β1a IM semanal. También se detectó que el 69% de los pacientes que fueron tratado con IFN-β1b 250 μg SC /48h durante 2 años desarrollaron inflamación el lugar de inyección<sup>142</sup>. Hasta un 90% de los pacientes tratados con acetato de glatirámico SC /24h tuvieron reacciones en el lugar de inyección: 64% manifestaron dolor, 57% eritema, 17% inflamación y 19% induración<sup>170</sup>. La inflamación fue la reacción adversa local más descrita para IFN-β1a administrado 3 veces /semana<sup>229</sup>, mientras que el dolor y el eritema fueron las más descritas para el acetato de glatirámico<sup>170, 171, 286</sup>. La necrosis cutánea solo fue observada en un 1-3% de los pacientes que recibieron IFN-β1a o IFN-β1b SC<sup>143</sup>.

En general los pacientes que recibieron IFN-β1a IM tuvieron menor reacciones en el lugar de inyección que aquellos que se administraron IFN-β de manera SC<sup>152, 245, 287, 288</sup>, lo que puede justificar la baja tasa de cambios por mala tolerancia que tuvo el IFN-β1a IM.

La astenia y el insomnio, otros efectos adversos muy frecuentes en nuestros pacientes, son otros efectos adverso frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  pacientes/año) descrito en las fichas técnicas del IFN<sup>225-228</sup>. En el caso del acetato de glatirámico el dolor de cabeza, presente en un 30,8% de nuestros pacientes, está calificado como muy frecuente ( $>1/10$  pacientes/año)<sup>246</sup>

### **Tratamientos domiciliarios:**

Los interferones reducen la actividad de los enzimas dependientes del citocromo P450 hepático en humanos y animales. Se debe tener precaución cuando se administre IFN-β en combinación con otras especialidades farmacéuticas de índice terapéutico estrecho y que dependan en su mayor parte del sistema citocromo P450 hepático para su aclaramiento, tales como antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos. Deberá tenerse a su vez precaución adicional con cualquier medicación concomitante que afecte al sistema hematopoyético puesto que el IFN-β puede producir leucopenia, anemia y trombocitopenia<sup>225-228</sup>

De manera más específica se han descrito casos aislados de interacciones de los IFN con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina<sup>223, 289, 290</sup> produciéndose una mielod depresión, especialmente granulocitopenia. Raramente han causado neutropenia y agranulocitosis. También se ha descrito con fármacos cumarínicos, aunque el mecanismo es desconocido parece ser que interferón reduce el metabolismo hepático de los anticoagulantes, lo que disminuye su aclaramiento y aumenta sus efectos, de tal manera que hay que controlar estrechamente a estos pacientes.

Existen a su vez casos publicados<sup>223, 291-293</sup> de interacciones con inhibidores de nucleósidos de la transcriptasa inversa, que puede conllevar un riesgo de sufrir acidosis láctica asociada a estos fármacos, por lo que se recomienda controlar estrechamente a los pacientes que tengan un mayor riesgo. En otra serie de casos<sup>223, 294-297</sup> se ha descrito una interacción entre IFN y la teofilina, siendo el posible mecanismo la inhibición de las enzimas hepáticas que intervienen en el metabolismo de algunos fármacos, como la teofilina, lo que produce una disminución de la teofilina, la cual se acumula. Hasta el



momento, no parece que haya notificaciones de efectos tóxicos, pero sería prudente controlar estrechamente el uso concomitante (náuseas, cefalea, palpitaciones) y determinar las concentraciones de teofilina si es necesario. Cabe prever que los pacientes con un metabolismo intensificado (por ejemplo fumadores) tengan un mayor riesgo<sup>223, 294</sup>.

Dentro de nuestros pacientes no se detectó ningún tipo de interacción entre los tratamientos inmunomoduladores y los tratamientos domiciliarios.

Los pacientes con EM pueden presentar una serie de problemas. La disfunción cognitiva, la depresión, la fatiga y los cambios de humor son cada vez más comunes a medida que progresa la enfermedad. La espasticidad, los temblores, las convulsiones, la disfunción de esfínteres y la disfunción sexual pueden complicar también la evolución de la enfermedad<sup>247</sup>.

La fatiga es característica en los pacientes con EM, descrita en hasta un 78% de los pacientes, la cual interfiere en las actividades diarias<sup>247</sup>. Generalmente se describe como un agotamiento físico no relacionado con la cantidad de actividad realizada. Parece también existir una relación entre la fatiga y la presencia de alteraciones del sueño en los pacientes con EM<sup>298</sup>. Existen diversos tratamientos farmacológicos que han demostrado ser útiles en el manejo de la fatiga: la amantadina a la dosis de 100 mg/ 12h ha sido eficaz y bien tolerada en la mayoría de los pacientes<sup>299</sup>. Algunos pacientes también han respondido favorablemente al tratamiento con metilfenidato a dosis de entre 10-60 mg/ día repartida entre 2-3 dosis<sup>247</sup>. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina a dosis de 10-20 mg/ 12-24h, además de tratar los síntomas depresivos asociados con la EM, se han utilizado para tratar la fatiga<sup>247</sup>.

Entre los pacientes de nuestro estudio hubo 7 pacientes en tratamiento con amantadina para el manejo de la fatiga.

Diversos estudios transversales han demostrado un cierto grado de perturbación afectiva en hasta dos tercios de los pacientes con EM, siendo la depresión la manifestación más común<sup>300</sup>. El tratamiento de la depresión con farmacoterapia y psicoterapia suele ser efectivo sin embargo la evidencia disponible es limitada<sup>301, 302</sup>. Hasta un 13,5% de los fármacos que tomaban nuestros pacientes estaban indicados para el manejo de la depresión y un 9,5% de los medicamentos para el control de la ansiedad.

Para manejar el deterioro cognitivo asociado se han empleado inhibidores de la acetilcolinesterasa a pesar de que no se ha demostrado la existencia de un déficit

colinérgico asociado a la EM. Sin embargo existen ensayos no randomizados y abiertos que demuestran un beneficio de estos fármacos en pacientes con EM que sufren demencia y un deterioro cognitivo<sup>303</sup>. En un ensayo clínico randomizado controlado de 24 semanas de duración, sobre 69 pacientes con EM y deterioro cognitivo que recibieron donecepilo 10 mg/ 24 se observó una mejora en el rendimiento de la memoria medido a través del test de recuerdo selectivo, comparado con placebo<sup>304</sup>.

La presencia de dolor es frecuente en la EM, descrito hasta en un 55% de los pacientes<sup>305</sup>. Aparece como una consecuencia de las lesiones desmielinizantes que controlan la transmisión<sup>306</sup>. Para el dolor crónico los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina, han sido muy utilizados. Otros fármacos utilizados son la carbamacepina, la difenilhidantoína o la gabapentina<sup>307</sup>. Entre nuestros pacientes un 8,1% de los medicamentos que recibían domiciliariamente estaban indicados para el tratamiento del dolor siendo la amitriptilina el medicamento más utilizado.

La presencia de ataques paroxísticos sensoriales o motores puede ser la consecuencia de una lesión desmielinizante. Estos síntomas suelen ser breves, casi estereotipados, ocurren con frecuencia y a menudo están provocados por el movimiento o por estímulos sensoriales. Aunque son molestos para el paciente, estos síntomas no indican una exacerbación verdadera de la EM o causan una pérdida de la mielina en el sistema nervioso central<sup>247</sup>.

Estos ataques paroxísticos suelen responder a dosis bajas de anticonvulsivantes como la carbamazepina y el ácido valproico. Generalmente los ataques remiten después de varias semanas o meses y por lo general sin recurrencia. Los nuevos anticonvulsivantes como la gabapentina también se han utilizado en algunas series de casos. Las benzodiazepinas son también eficaces en algunos pacientes. El baclofeno, la acetazolamida, el ibuprofeno y la bromocriptina se citan como potencialmente beneficioso para el manejo de estos síntomas paroxísticos<sup>247</sup>.

La epilepsia es más común en pacientes con EM que en la población general, ocurre entre el 2 al 3 %<sup>308</sup>. Aproximadamente dos tercios de las convulsiones en los pacientes con EM son primarias o secundarias generalizadas, mientras que el tercio restante son parciales. Las convulsiones parciales simples son dos veces más comunes que las crisis parciales complejas en pacientes con EM. Esto difiere de la población general, donde las crisis parciales complejas son más frecuentes que las parciales simples<sup>308</sup>.

Las convulsiones asociadas a la EM por lo general son benignas, transitorias y responden bien al tratamiento con fármacos antiepilépticos o no requieren tratamiento.

A modo de ejemplo, en un estudio de 5715 pacientes con EM, 51 (0,89 %) experimentaron actividad convulsiva<sup>309</sup>. Las convulsiones tónico-clónicas generalizadas fueron los más comunes (35 pacientes= 69 %), seguido de las crisis parciales simples o complejas (11 pacientes= 22 %). De los 45 pacientes que recibieron terapia con fármacos antiepilépticos, 35 (78 %) dejaron de sufrir ataques, mientras que 5 (11 %) tuvieron convulsiones intratables.

La disfunción sexual es común en pacientes con EM. Alrededor del 50 % de los pacientes se vuelven sexualmente inactivos y un 20 % tienen una vida sexual menos activa<sup>310</sup>.

La disfunción sexual puede ser el resultado de múltiples problemas, incluyendo los efectos directos de las lesiones de las vías motoras y sensoriales de la médula espinal así como debido a factores psicológicos<sup>311</sup>. Los problemas mecánicos creados por la espasticidad, la paraparesia y la incontinencia agravan aún más el problema.

Las opciones de tratamiento para la disfunción sexual y la impotencia se han ampliado con el desarrollo de medicamentos pro-eréctiles por vía oral<sup>312, 313</sup>.

La espasticidad severa puede ocurrir en pacientes con EM, de tal manera que los espasmos extensores de las piernas y el tronco, a veces pueden ser provocados por los intentos activos o pasivos de levantarse de una cama o una silla de ruedas. La espasticidad suele ser más marcada en las piernas que en los brazos.

Los medicamentos orales siguen siendo la terapia de primera línea para la espasticidad en pacientes con EM. Una revisión sistemática de los agentes orales concluyeron que el baclofeno, tizanidina y dantroleno fueron efectivas en comparación con placebo<sup>314</sup>. El baclofeno y la tizanidina fueron más o menos equivalentes en eficacia y tuvieron tasas similares de eventos adversos; la tizanidina se asocia más frecuentemente con la boca seca, mientras que el baclofeno se asocia más frecuentemente con debilidad motora. No hubo pruebas suficientes para determinar la eficacia de dantroleno en comparación con baclofeno o la tizanidina. Tres de nuestros pacientes recibieron tratamientos para el manejo de la espasticidad.

En España se encuentra aprobado un extracto de *Cannabis sativa L., folium cum flore* (hoja y flor de cannabis) indicado como tratamiento para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la EM que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento<sup>315</sup>.

Las opciones adicionales incluyen la infusión de baclofeno intratecal a través de bombas implantables e inyecciones de toxina botulínica. Una revisión basada en la evidencia publicada en 2008 por la American Academy of Neurology concluye que la toxina botulínica es eficaz para reducir el tono muscular y mejorar el movimiento pasivo en adultos con espasticidad de brazos piernas<sup>316</sup>.

La presencia de alteraciones intestinales y vesicales son comunes en pacientes con EM<sup>310</sup>. El grado de disfunción de los esfínteres es paralelo al grado de deterioro motor en las extremidades inferiores. La incontinencia urinaria es también más común a medida que progresa la enfermedad.

El estreñimiento es más común que la incontinencia fecal. Un estudio de 221 pacientes con EM encontró que 120 (54 %) tenían estreñimiento, mientras que 64 (29 %) experimentaron incontinencia fecal<sup>310</sup>.

Entre nuestros pacientes hubo dos pacientes con tratamiento para la incontinencia urinaria y otro contra el estreñimiento.

### **Parámetros analíticos:**

En relación con la terapia con INF, se han descrito alteraciones hematológicas entre las que destacan la leucopenia, la anemia y la trombocitopenia<sup>225-228</sup>. Entre nuestros pacientes lo más común fue la presencia de niveles de Hb y de leucocitos por debajo sus intervalos de referencia, presente el al menos el 25% de los casos. El porcentaje de pacientes con niveles de plaquetas por debajo del intervalo de referencia fue menos representativo. Entre un 30-48% de los pacientes tratados con IFN-β1a IM durante 6 años<sup>282</sup> sufren una disminución del recuento del leucocitos y de los niveles de Hb, esto se concuerda con nuestros resultados donde en aproximadamente el 50% de los casos los valores mínimos de Hb y leucocitos se alcanzaron a los 6 años de tratamiento. En la literatura científica se han observado casos de linfopenia, leucopenia y trombocitopenia moderada en pacientes tratados con IFN-β1a SC<sup>150, 229</sup>. En un estudio<sup>229</sup> se observó que tras dos años de terapia, un 20% de pacientes tratados con IFN-β1a 22 μg y un 16% de los tratados con IFN-β1a 44 μg SC desarrollaron leucopenia. Tras 4 años un 27% de los tratados con IFN-β1a 22 μg y un 16% de los tratados con tratados con IFN-β1a 44 μg tuvieron leucopenia. Después de 6 años la leucopenia se observó en un 14% de los pacientes tratados con tratados con IFN-β1a SC. En diversos ensayos clínicos y estudios postcomercialización, la presencia de un recuento hematológico anormal en pacientes

tratados con IFN- $\beta$  fue generalmente asintomática, transitoria y de tipo moderada<sup>280, 317</sup>. La razón de que el IFN- $\beta$  produzca estas alteraciones hematológicas puede ser debido a una posible supresión de la médula osea<sup>317</sup>.

Datos de 857 pacientes indican que el acetato de glatirámero no se asoció con alteraciones en el recuento plaquetario o de leucocitos<sup>286</sup>.

La elevación de los niveles de ALT se ha observado en un mayor grado que en la AST. En la ficha técnica de los medicamentos comercializados con IFN- $\beta$ <sup>225-228</sup> el aumento de la ALT y de la AST debido al tratamiento por IFN- $\beta$  se caracteriza de poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$  pacientes año) y el de la bilirrubina como rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$  pacientes año). En nuestro grupo de pacientes estudiado, alrededor del 25% de los pacientes alcanzaron valores por encima del intervalo de referencia en los niveles de transaminasas y de bilirrubina.

En un grupo de pacientes tratados con IFN- $\beta$ 1b 250  $\mu$ g SC cada 48 horas la elevación de la ALT y de la AST fue más común durante las primeras 12 semanas (20% y 9% respectivamente) que durante los años 1-5 de tratamiento (4-13% y 0% respectivamente)<sup>143</sup>. Tras 6 años de seguimiento, se observaron niveles elevados de ALT y de AST en un 8% y 3% respectivamente de los pacientes tratados con IFN- $\beta$ 1a 22 ó 44  $\mu$ g SC 3 veces en semana<sup>150</sup>. Después de 6 años de tratamiento, se produjo un aumento de los niveles de ALT y de AST en un 44% y en un 27% de los pacientes en tratamiento con IFN- $\beta$ 1a IM<sup>282</sup>. La mayoría de las elevaciones de los niveles de AST o ALT fueron de grado 1 en los pacientes tratados con IFN- $\beta$ 1a SC o IFN- $\beta$ 1a IM<sup>229, 282</sup>. Entre nuestros pacientes se observó hipertransaminasemia (niveles elevados de AST o ALT) en un 50% de los pacientes a los 4 años. En otro estudio de fase 3 los incrementos asintomáticos en los niveles de ALT fueron más comunes en los pacientes que recibieron con IFN- $\beta$ 1a 44  $\mu$ g SC 3 veces a la semana (5%) que en los que recibieron IFN- $\beta$ 1a IM 30  $\mu$ g IM una vez a la semana (2%) durante 48-72 semanas<sup>152</sup>.

Para el acetato de glatirámero no se han observado un aumento relacionado de los niveles de transaminasas<sup>286</sup>.

En caso de que exista un aumento persistente de los niveles de ALT o AST puede requerirse una reducción de dosis o una suspensión del tratamiento<sup>281</sup>. Son raros los casos de fallo hepático agudo<sup>318, 319</sup>, de hepatitis autoinmune<sup>320</sup> o de hepatitis aguda<sup>321</sup> en los pacientes tratados con IFN- $\beta$ .

### **Satisfacción:**

Al comparar las puntuaciones repuestas del cuestionario de satisfacción, realizado sobre los pacientes del Hospital de Tomelloso, previas y posteriores a la implantación del programa de AF destaca una mejora significativa del valor de las repuestas ( $p < 0,001$ ) en todas los items de los bloques de preguntas que trataban sobre las “habilidades del farmacéutico, confianza e interés”, “la información recibida” así como en la pregunta general de “satisfacción global”, lo que demuestra que el programa de AF implantado ha influido favorablemente en la percepción del paciente sobre la calidad de la AF recibida. En el apartado de preguntas sobre la “zona y proceso de dispensación” no hubo casi cambios al ser aspectos en los que es difícil mejorar, también es la parte que tiene menores puntuaciones, lo que concuerda con otros estudios<sup>204, 322</sup>. En otros estudios españoles donde se ha medido la satisfacción en la consulta de pacientes externos mediante encuestas con escalas de formato Likert con un diseño similar al utilizado en este estudio<sup>204, 205, 323, 324</sup>, se han observado también puntuaciones elevadas para las diferentes preguntas, lo que muestra una elevada satisfacción de los pacientes externos con el proceso de dispensación, con el farmacéutico, con la información recibida y a nivel de satisfacción global.

### **Intervenciones:**

Hay numerosas estrategias para reducir las reacciones en el lugar de inyección y otros efectos adversos<sup>251</sup>.

En general, en un primer paso se recomienda una correcta educación al paciente sobre las técnicas de administración parenteral y de las estrategias posibles para evitar las reacciones en el lugar de inyección tras comenzar un tratamiento con fármacos inmunomoduladores. Entre los pacientes sobre los que se intervino en nuestro estudio, fundamentalmente se hizo una educación sobre la forma de administración para intentar reducir las reacciones locales (en el 61,5% de los casos).

Estas estrategias incluyen la atemperación de los medicamentos hasta alcanzar una temperatura ambiente<sup>283</sup>, usar autoinyectores<sup>325</sup>, rotar los lugares de inyección y utilizar un “mapa” de zonas de inyección.

El dolor asociado con las inyecciones puede a su vez minimizarse con la aplicación de analgésicos, anestésicos tópicos y de hielo.<sup>326, 327</sup>

La aplicación de calor y de compresión antes de la inyección de acetato de glatirámero disminuyó significativamente el número de reacciones adversas locales. El uso de compresas calientes han resultado útiles en la reducción de la incidencia de reacciones adversas locales, presumiblemente debido al aumento de la tasa de dispersión capilar del fármaco. Frotar la zona y el empleo de agujas finas puede ayudar a reducir el dolor en la zona de inyección<sup>328</sup>. Sin embargo, las estrategias para reducir las reacciones locales deben ser individualizadas para cada paciente.

No se han descrito estrategias para prevenir la lipoatrofia. La aplicación de frío antes y después de la inyección durante cortos periodos de tiempo puede reducir la inflamación local<sup>329</sup>; sin embargo la aplicación de calor durante mucho tiempo podría contribuir a producir la propia lipoatrofia. Debido a que la lipoatrofia es una condición permanente, los pacientes deben identificarla en las fases tempranas para evitar daños mayores. Sobre todo los pacientes tratados con acetato de glatirámero deben inspeccionar las zonas de inyección para detectar posibles zonas con lipoatrofia. En las zonas sospechosas debería evitarse la administración. Cuando existe una lipoatrofia severa en múltiples zonas, debería ser necesaria la interrupción del tratamiento<sup>251</sup>.

Los pacientes deben de ser informados sobre la frecuencia de los efectos adversos pseudogripales antes del inicio o la reintroducción del tratamiento con IFN- $\beta$ . Para reducir los efectos adversos pseudogripales existen varias estrategias: titulación de la dosis, administración por la tarde y la toma de AINES. Una titulación de dosis de IFN- $\beta$  del 25-50% de la dosis total, con un incremento gradual posterior durante 4 semanas puede contribuir a aliviar los síntomas pseudogripales<sup>280</sup>.

En los casos de los pacientes en los que tenían efectos adversos pseudogripales se recomendó la toma de AINES antes y/o después de la inyección. En aquellos en los que persistía a pesar de tomar una dosis de AINES se les propuso tomarlos antes y después de la administración del IFN.

En un estudio, el paracetamol 1000 mg y el ibuprofeno 400 mg tomados inmediatamente antes de la administración de IFN- $\beta$  y 6 horas después, demostraron ser igualmente eficaces en la reducción de la incidencia de los síntomas pseudogripales, hasta un 80% de los pacientes comunicaron una interferencia inexistente o moderada en su actividad diaria tras la administración de los AINES citados previa y posteriormente a la inyección del IFN- $\beta$ <sup>330</sup>. En un grupo de pacientes tratados con IFN- $\beta$ 1a los que se aplicó conjuntamente la titulación de dosis y la administración de ibuprofeno, la

frecuencia de síntomas pseudogripales fue menor que cuando solo se intervino titulando la dosis<sup>331</sup>.

Si la estrategia para reducir los síntomas pseudogripales no funciona, la dosis total puede reducirse en un 50-75%<sup>280</sup>. Alternativamente, si la reducción de dosis al 50% junto con la administración de AINES no funciona el cambio a otro fármaco inmunomodulador puede ser una opción<sup>251</sup>. En nuestros pacientes en empleo de AINES para el manejo de los síntomas pseudogripales fue muy común, utilizándolos el 74,5% de los mismos.

### **3. Limitaciones y puntos fuertes del estudio**

#### **Limitaciones:**

- Pueden existir problemas como una baja potencia estadística debido al pequeño tamaño muestral.
- Los instrumentos de medida para las determinaciones analíticas pueden tener inexactitudes.
- No podemos saber si algunos de los tratamientos domiciliarios son como consecuencia de la comorbilidad asociada a la EM.
- El cuestionario de satisfacción utilizado no está validado, si no que está adaptado del utilizado en otros estudios publicados.
- Puede que durante el periodo de estudio de 6 meses la adherencia estuviese sobreestimada debido que hubo pocas dispensaciones al darse siempre medicación para 2 meses.
- Los efectos adversos descritos se basan en la comunicación por parte del paciente de los mismos. Tampoco se puede cuantificar su gravedad o intensidad.
- Solo se pudo evaluar la adherencia por el método de preguntarle al paciente si se había dejado de administrarse ninguna inyección en las 4 semanas previas del inicio del programa de AF a los pacientes del hospital de Tomelloso. Tampoco se pudieron recoger las encuestas de satisfacción ni se realizaron intervenciones sobre los pacientes del Hospital la Mancha Centro de Alcázar de san Juan, por tanto estos resultados solo fueron obtenidos a partir de los pacientes del Hospital de Tomelloso.



**Puntos fuertes:**

- El programa de AF implantado permite un seguimiento farmacoterapéutico exhaustivo de los pacientes con tratamientos inmunomoduladores para la EM.
- La historia farmacoterapéutica ha demostrado ser una herramienta útil para la recogida de datos sobre los tratamientos que recibe el paciente, de parámetros analíticos y de datos de adherencia.
- El programa Dáder ha demostrado ser un instrumento útil para la detección de PRM y para la identificación, prevención y resolución de PRM y RNM.
- A través de diversos programas informáticos se ha podido acceder a la historia clínica completa y a las analíticas (por medio del programa Mambrino® y la aplicación SICA®), a los tratamientos domiciliarios (a través de la aplicación Turriano®) y a los tratamientos hospitalarios (con el programa Farmatools®). Esto ha facilitado y permitido la obtención completa de la información necesaria para su análisis posterior.
- Se ha realizado un análisis descriptivo y estadístico completo de los múltiples datos obtenidos utilizando fundamentalmente el programa estadístico SPSS Statistics en su versión 18.
- A pesar de no estar específicamente validado el cuestionario de satisfacción está basado e incluye preguntas muy similares a las de otros publicados en diversos estudios previos donde también se utiliza una escala de tipo Likert de 5 puntos, que es la más utilizada en este tipo de cuestionarios. Por todo ello puede considerarse que es un cuestionario válido para evaluar la satisfacción de los pacientes.

**4. Implicaciones para la práctica clínica y/o salud pública**

Este trabajo demuestra que la AF a los pacientes externos con EM logra una mejoría destacada en la calidad de la atención percibida por los mismos, lo que permite afianzar la importancia del papel del farmacéutico en el proceso asistencial de este tipo de pacientes. Por todo ello es importante que en todos los hospitales se desarrollen este tipo de programas para atender mejor a las necesidades de los pacientes, derivadas de su tratamiento.

## **5. Nuevas perspectivas para futuras investigaciones**

Viendo la efectividad del programa implantado sobre los pacientes con EM se abre la puerta a más estudios sobre otro tipo de patologías atendidas en las consultas de pacientes externos de los hospitales y para la propia EM con el fin de aportar una mayor evidencia sobre la importancia de este tipo de programas. Con la aparición de nuevas terapias para el manejo de la EM, como es el caso del fingolimod, o de otras futuras en investigación, se necesitará el mismo seguimiento o incluso mayor (debido a su menor experiencia de uso) de sus efectos adversos, interacciones, información farmacoterapéutica, así como para la detección de PRM y para la identificación, prevención y resolución de RNM.

## VI CONCLUSIONES

10. La implantación de un programa de atención farmacéutica para pacientes con esclerosis múltiple ha supuesto una mejora significativa de su satisfacción percibida con la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos.
11. Los resultados negativos asociados a la medicación fueron sobre todo debidos a los efectos adversos de los tratamientos inmunomoduladores. Siempre se realizaron intervenciones para resolverlos todos, siendo solucionados en más de las dos terceras partes de los mismos.
12. La adherencia acumulada a los fármacos inmunomoduladores fue muy elevada (>95%), sin diferencias entre las previas y posteriores a la implantación del programa. Además el 86,2% de los pacientes del hospital de Tomelloso se declararon como adherentes.
13. La prevalencia de la forma de esclerosis múltiple remitente recurrente y el mayor número de casos observado entre las mujeres es concordante con la evidencia disponible. También hubo un predominio de las terapias con interferón probablemente debido a su fecha de introducción, al ser el primer fármaco inmunomodulador disponible.
14. En concordancia con la evidencia disponible predominaron las reacciones adversas locales, seguidas de los efectos adversos pseudogripales en el caso de los interferones. En algunos pacientes tratados con interferón se produjo un cambio de tratamiento por esta causa. Pero el principal motivo de cambio fue la presencia de una respuesta subóptima.
15. Como en otros estudios y en consonancia con las advertencias de las fichas técnicas de los interferones se ha contrastado que producen alteraciones analíticas a nivel del recuento celular (anemia, leucopenia, trombocitopenia), así como una elevación de los niveles de transaminasas y de bilirrubina.
16. Debido a su efectividad a largo plazo, los tratamientos inmunomoduladores se han mantenido durante largos periodos de tiempo (de entre 6,5 a 172 meses)
17. De entre las comorbilidades características de los pacientes con EM, en nuestros pacientes predominaron los tratamientos domiciliarios indicados para el manejo de la depresión, la ansiedad, la fatiga, el dolor y la espasticidad.

18. No se detectaron interacciones medicamentosas entre los tratamientos inmunomoduladores y los domiciliarios.

## VII ANEXOS

### ANEXO 1

#### CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN

Muy malo	Malo	Regular	Bueno	Muy bueno
1	2	3	4	5

#### ¿COMO LE PARECE?:

##### La zona y proceso de dispensación:

El estado de la sala de dispensación (apariencia, comodidad)	1	2	3	4	5
La facilidad para llegar a la sala de dispensación	1	2	3	4	5
El horario de atención al público	1	2	3	4	5
El tiempo de espera para ser atendido por el farmacéutico	1	2	3	4	5

##### Las habilidades del farmacéutico, confianza e interés:

La amabilidad (cortesía) del farmacéutico	1	2	3	4	5
La confianza (seguridad) que el farmacéutico me transmite	1	2	3	4	5
La preparación del farmacéutico (capacitación) para realizar su trabajo	1	2	3	4	5
La disposición del farmacéutico a contestar a mis preguntas	1	2	3	4	5
El interés del farmacéutico por solucionar mis problemas relacionados con los medicamentos	1	2	3	4	5

##### Respecto a la información recibida

La información sobre como debo tomar mi medicación	1	2	3	4	5
La información sobre la acción y los efectos de mi medicación	1	2	3	4	5
La información sobre los efectos adversos de mi medicación	1	2	3	4	5

##### Satisfacción global con la atención percibida:

Muy satisfecho  Satisfecho  Algo satisfecho  Poco satisfecho  Nada satisfecho

**Utilice este espacio si desea hacernos llegar alguna sugerencia:**

**MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN**

Cuestionario de satisfacción con escala Likert basado en:

- Mira JJ, Aranaz J, Rodríguez-Marín J, Buil JA, Castell M, Vitaller J. SERVQHOS: un cuestionario para evaluar la calidad percibida de la asistencia hospitalaria. Med Prev 1998; 4:12-8
- Antón Torres R, Murcia López A, Borrás Blasco J, Navarro Gracia JF et al. Evaluación de la calidad percibida por los usuarios de una unidad de atención farmacéutica a pacientes externos. Farm Hosp. 2006 Mar-Apr;30(2):99-104
- Márquez-Peiró JF, Pérez-Peiró C. Evaluación de la satisfacción y de la insatisfacción de pacientes atendidos en la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos. Farm Hosp. 2008 Mar-Apr;32(2):71-6.
- Montero A, Feal B, Calvín M, Margusino L et al. Calidad percibida por los pacientes externos en la consulta de atención farmacéutica del servicio de farmacia. Farm Hosp. 2006 Mar-Apr;30(2):105-11

## ANEXO 2

Identificación				Acción				
Fecha:		RNM:		Fecha:		Objetivo:		
<b>Clasificación RNM (Marcar uno)</b>		<b>Situación del PS (Marcar uno)</b>		<b>Que se pretende hacer para resolver el problema</b>				
<input type="checkbox"/>	Problema de Salud no tratado	<input type="checkbox"/>	Problema manifestado	Intervenir sobre la cantidad de los medicamentos	<input type="checkbox"/>	Modificar la dosis		
<input type="checkbox"/>	Efecto de medicamento innecesario	<input type="checkbox"/>	Riesgo de aparición		<input type="checkbox"/>	Modificar la dosificación		
<input type="checkbox"/>	Inefectividad no cuantitativa	Medición inicial:			Intervenir sobre la estrategia farmacológica	<input type="checkbox"/>		Modificar la pauta (redistribución de la cantidad)
<input type="checkbox"/>	Inefectividad cuantitativa			<input type="checkbox"/>		Añadir un medicamento		
<input type="checkbox"/>	Inseguridad no cuantitativa			<input type="checkbox"/>		Retirar un medicamento		
<input type="checkbox"/>	Inseguridad cuantitativa			<input type="checkbox"/>	Sustituir un medicamento			
<b>Medicamento (s) implicado (s)</b>				Intervenir sobre la educación del paciente	Forma de uso y administración del medicamento			
Código	Nombre, Potencia, Forma Farmacéutica							
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
				Descripción:				
<b>Causa: identificación del PRM (seleccionar cuantas considere oportunas)</b>				<b>Vía de comunicación</b>				
<input type="checkbox"/>	Administración errónea del medicamento			<input type="checkbox"/>	Verbal con el paciente		<input type="checkbox"/>	Escrita con el paciente
<input type="checkbox"/>	Características personales			<input type="checkbox"/>	Verbal paciente-médico		<input type="checkbox"/>	Escrita paciente-médico
<input type="checkbox"/>	Conservación inadecuada			<b>Resultado</b>				
<input type="checkbox"/>	Contraindicación			¿Qué ocurrió con la intervención?		Fecha: ____/____/____		
<input type="checkbox"/>	Dosis, pauta y/o duración no adecuada							
<input type="checkbox"/>	Duplicidad							
<input type="checkbox"/>	Errores en la dispensación							
<input type="checkbox"/>	Errores en la prescripción							
<input type="checkbox"/>	Incumplimiento							
<input type="checkbox"/>	Interacciones			¿Qué ocurrió con el problema de salud?		Fecha: ____/____/____		
<input type="checkbox"/>	Otros problemas de salud que afectan al tratamiento							
<input type="checkbox"/>	Probabilidad de efectos adversos							
<input type="checkbox"/>	Problema de salud insuficientemente tratado							
<input type="checkbox"/>	Otros			Resultado	RNM resuelto	RNM no resuelto	Medición final:	
Descripción:				Intervención Aceptada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
				Intervención no aceptada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

### ANEXO 3

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL: “PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES EXTERNOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE”

El objetivo principal que se pretende conseguir con este estudio es: “Evaluar los resultados de un programa de atención farmacéutica en pacientes con esclerosis múltiple”

Para ello se le realizarán encuestas de satisfacción, se completará una historia farmacoterapéutica, identificando y resolviendo posibles problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación. También se evaluará su cumplimiento.

La información que nos suministre y obtengamos será confidencial, estos datos serán tratados y custodiados con respeto a la vigente normativa de protección de datos. Ninguna documentación que lleve su nombre podrá ser suministrada a otras personas que no sean los investigadores implicados en este estudio.

Recibiré una copia de este consentimiento para guardarlo y poder consultarlo en el futuro.

A **Tomás Sánchez Casanueva**, investigador principal de este estudio, le podrá pedir toda la información que necesite en el teléfono 926 525 853

Yo, \_\_\_\_\_, declaro bajo mi responsabilidad que:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He sido informado por el farmacéutico: \_\_\_\_\_

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto voluntariamente mi conformidad y consentimiento para participar en el estudio:

Fecha: \_\_\_\_\_ Firma del paciente \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Firma del farmacéutico \_\_\_\_\_















## ANEXO 10

### HISTORIA FARMACOTERAPEUTICA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

#### 1) Datos de filiación y diagnóstico:

- NHC:
- Apellidos y nombre
- Fecha de nacimiento:
- Fecha de inicio del tratamiento:
- Diagnóstico

#### 2) Tratamiento inmunomodulador para el manejo de la Esclerosis Múltiple:

#### 3) Listado o registro de antecedentes de interés y/o eventos relevantes.

Diagnósticos, tratamientos, situaciones fisiopatológicas, signos, síntomas, factores de riesgo, pruebas de laboratorio, alergias, situaciones sociales, psicológicas, ambientales

#### 4) Medicamentos concomitantes

Listado de todos los medicamentos (incluyendo consumos esporádicos y automedicación), plantas medicinales y otras terapias que el paciente consuma.

INDICACIÓN	PRINCIPIO ACTIVO	Dosis y frecuencia

**5) Parámetros analíticos:**

<b>Fecha</b>	<b>Hb (g/dL)</b>	<b>Leucocitos (cel/mcL)</b>	<b>Plaquetas (cel/mcL)</b>	<b>Creatinina (mg/dL)</b>	<b>AST/ALT</b>	<b>Bilirrubina</b>

**6) Variables de adherencia y satisfacción**

<b>Fecha</b>	<b>Adherente (Si/No)</b>	<b>Satisfacción</b>

Un paciente será adherente cuando no haya dejado de administrarse ninguna inyección

**7) Registro de PRM, RNM y actuaciones frente a ellos según la Hoja de intervención farmacéutica para el RNM del programa Dáder (anexo 2)**

**8) Registro de documentación adicional:**

- Encuesta de satisfacción



## ANEXO 11

### Legislación:

#### General:

- **Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad**<sup>332</sup>. En el artículo 103.1.b. asienta las bases para la dispensación de medicamentos para tratamientos extrahospitalarios por los Servicios de Farmacia Hospitalarios cuando estos medicamentos requieran “una particular vigilancia, supervisión y control”.
- **Ley 16/2003 de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud**<sup>333</sup>. Según el artículo 16 “la prestación farmacéutica comprende los medicamentos y productos sanitarios y el conjunto de actuaciones encaminadas a que los pacientes los reciban de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas, según sus requerimientos individuales, durante el período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y la comunidad”.
- **Ley 44/2003 de Ordenación de las Profesiones Sanitarias**<sup>334</sup> establece que “corresponde a los licenciados en farmacia las actividades dirigidas a la producción, conservación y dispensación de los medicamentos, así como la colaboración en los procesos analíticos, farmacoterapéuticos y vigilancia de la salud pública”.
- **Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos (URM) y productos sanitarios**<sup>335</sup>. El artículo 82 recoge las funciones para el URM en los Servicios de Farmacia Hospitalarios: apartado 2.a “garantizar y asumir la responsabilidad técnica de la adquisición, calidad, correcta conservación, cobertura de las necesidades, custodia, preparación de fórmulas magistrales o preparados oficinales y dispensación de los medicamentos precisos, para las actividades intrahospitalarias y de aquellos otros, para tratamientos extrahospitalarios, que requieran una particular vigilancia, supervisión y control.

#### Específica:

- Circular 12/91 de 17 de Abril de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Es la circular que recoge la aplicación práctica de la V Fase del Programa Selectivo de Revisión de Medicamentos (**PROSEREME V**), que clasifica algunas **especialidades** por primera vez como de **uso hospitalario o de diagnóstico hospitalario**. Circulares relacionadas: 11/91, 22/91, 23/91, 26/91, 27/91, 31/91.

- Circular 4/92 del Insalud de 9 de junio de 1992, que regula las **condiciones de dispensación** por parte de los Servicios de Farmacia Hospitalaria para la dispensación de **medicamentos de uso hospitalario a pacientes no ingresados**.
- Circular 2005/08 de 22 de abril de 2005, sobre riesgos del uso de **hormona de crecimiento** en personas sanas y paso a “uso hospitalario”.

**Normativa interna:**

- Ley 5/2005 de **Ordenación del Servicio Farmacéutico de Castilla La Mancha**<sup>231</sup>:
- **Plan de calidad del SESCAM**: recoge entre los estándares de calidad la mejora en la atención a los pacientes y en la información recibida

## VIII BIBLOGRAFÍA

1. Harrison Principios de Medicina Interna. 17 ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 2008.
2. Otero S, Batlle J, Bonaventura I et al. [Multiple sclerosis epidemiological situation update: pertinence and set-up of a population based registry of new cases in Catalonia]. *Rev Neurol* 2010;50(10):623-633.
3. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010;9(5):520-532.
4. de SJ. [Epidemiology of multiple sclerosis in Portugal and Spain]. *Rev Neurol* 2010;51(7):387-392.
5. Uria DF, Abad P, Calatayud MT et al. Multiple sclerosis in Gijon health district, Asturias, northern Spain. *Acta Neurol Scand* 1997;96(6):375-379.
6. Ares B, Prieto JM, Lema M, Dapena D, Arias M, Noya M. Prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia, Spain). *Mult Scler* 2007;13(2):262-264.
7. Oliveras de la Riva C, Aragonés JM, Mercadé J. Estudio de la incidencia relativa y absoluta de la esclerosis múltiple en nuestra región. *An Med Cir (Barc)* 1968;54(13):15.
8. Bufill E, Blesa R, Galan I, Dean G. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, northern Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58(5):577-581.
9. Tola MA, Yugueros MI, Fernandez-Buey N, Fernandez-Herranz R. Prevalence of multiple sclerosis in Valladolid, northern Spain. *J Neurol* 1999;246(3):170-174.
10. Ruiz JJ, Ortín A, López JT, Cacho J. Epidemiología de la esclerosis múltiple (Salamanca y Zamora). *Neurología* 1988;3(S57).
11. Pina MA, Ara JR, Modrego PJ, Morales F, Capablo JL. Prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Calatayud, Northern Spain: is Spain a zone of high risk for this disease? *Neuroepidemiology* 1998;17(5):258-264.
12. Sempere AP, Claveria LE, Duarte J, Coria F, Cabezas C. Multiple sclerosis in Spain. *Neurology* 1995;45(1):202.
13. Modrego Pardo PJ, Latorre MA, Lopez A, Errea JM. Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. *J Neurol* 1997;244(3):182-185.
14. Benito-Leon J, Martin E, Vela L et al. Multiple sclerosis in Mostoles, central Spain. *Acta Neurol Scand* 1998;98(4):238-242.
15. Casquero P, Villoslada P, Montalban X, Torrent M. Frequency of multiple sclerosis in Menorca, Balearic islands, Spain. *Neuroepidemiology* 2001;20(2):129-133.
16. Martín R, Matías-Guiu J, Calatayud E, Moltó JM, Insa R, Aranaz J. Epidemiología de la esclerosis múltiple en la comarca de Alcoy (Alicante). *Neurología* 1988;3:56-57.

17. Matias-Guiu J, Bolumar F, Martin R et al. Multiple sclerosis in Spain: an epidemiological study of the Alcoy health region, Valencia. *Acta Neurol Scand* 1990;81(6):479-483.
18. Fernandez O, Luque G, San RC, Bravo M, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in the Sanitary District of Velez-Malaga, southern Spain. *Neurology* 1994;44(3 Pt 1):425-429.
19. Fernandez O, Izquierdo G, Campos VM, Pastor M. [Epidemiology of multiple sclerosis in the province of Malaga (Spain). A prevalence study]. *Neurologia* 1986;1(1):3-5.
20. Garcia JR, Rodriguez S, Sosa HM et al. Prevalence of multiple sclerosis in Lanzarote (Canary Islands). *Neurology* 1989;39(2 Pt 1):265-267.
21. Hernandez MA. Epidemiology of multiple sclerosis in the Canary Islands (Spain): a study on the island of La Palma. *J Neurol* 2002;249(10):1378-1381.
22. Sosa EM, Betancor LP, Rosas C, Navarro MC. [Multiple sclerosis in the province of Las Palmas]. *Arch Neurobiol (Madr)* 1983;46(3):161-166.
23. Olascoaga J. [Quality of life and multiple sclerosis]. *Rev Neurol* 2010;51(5):279-288.
24. Mitchell AJ, Benito-Leon J, Gonzalez JM, Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol* 2005;4(9):556-566.
25. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Health* 2007;10(1):54-60.
26. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444-1452.
27. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122 ( Pt 5):871-882.
28. Ayuso-Mateos JL, Lasa L, Vazquez-Barquero JL, Oviedo A, Diez-Manrique JF. Measuring health status in psychiatric community surveys: internal and external validity of the Spanish version of the SF-36. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(1):26-32.
29. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-483.
30. Ware JE, Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25(24):3130-3139.
31. Aymerich M, Guillamon I, Perkal H et al. [Spanish adaptation of the disease-specific questionnaire MSQOL-54 in multiple sclerosis patients]. *Neurologia* 2006;21(4):181-187.
32. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res* 1995;4(3):187-206.
33. Benedict RH, Wahlig E, Bakshi R et al. Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci* 2005;231(1-2):29-34.

34. Nortvedt MW, Riise T. The use of quality of life measures in multiple sclerosis research. *Mult Scler* 2003;9(1):63-72.
35. Hernandez MA. [Treatment of multiple sclerosis and quality of life]. *Rev Neurol* 2000;30(12):1242-1245.
36. Modrego PJ, Pina MA, Simon A, Azuara MC. The interrelations between disability and quality of life in patients with multiple sclerosis in the area of Bajo Aragon, Spain: a geographically based survey. *Neurorehabil Neural Repair* 2001;15(1):69-73.
37. Heesen C, Bohm J, Reich C, Kasper J, Goebel M, Gold SM. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler* 2008;14(7):988-991.
38. Delgado-Mendilivar JM, Cadenas-Diaz JC, Fernandez-Torrico JM, Navarro-Mascarell G, Izquierdo G. [A study of the quality of life in cases of multiple sclerosis]. *Rev Neurol* 2005;41(5):257-262.
39. Shawaryn MA, Schiaffino KM, LaRocca NG, Johnston MV. Determinants of health-related quality of life in multiple sclerosis: the role of illness intrusiveness. *Mult Scler* 2002;8(4):310-318.
40. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL et al. Quality of life is favorable for most patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Arch Neurol* 2004;61(5):679-686.
41. Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N. What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM* 2004;97(10):671-676.
42. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46(10):1121-1123.
43. Monks J. Experiencing symptoms in chronic illness: fatigue in multiple sclerosis. *Int Disabil Stud* 1989;11(2):78-83.
44. Smith MM, Arnett PA. Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11(5):602-609.
45. Merkelbach S, Sittinger H, Koenig J. Is there a differential impact of fatigue and physical disability on quality of life in multiple sclerosis? *J Nerv Ment Dis* 2002;190(6):388-393.
46. Bermejo PE, Oreja-Guevara C, Diez-Tejedor E. [Pain in multiple sclerosis: prevalence, mechanisms, types and treatment]. *Rev Neurol* 2010;50(2):101-108.
47. Grasso MG, Clemenzi A, Tonini A et al. Pain in multiple sclerosis: a clinical and instrumental approach. *Mult Scler* 2008;14(4):506-513.
48. Brochet B, Deloire MS, Ouallet JC et al. Pain and quality of life in the early stages after multiple sclerosis diagnosis: a 2-year longitudinal study. *Clin J Pain* 2009;25(3):211-217.

49. Khan F, Pallant J. Chronic pain in multiple sclerosis: prevalence, characteristics, and impact on quality of life in an Australian community cohort. *J Pain* 2007;8(8):614-623.
50. Newland PK, Naismith RT, Ullione M. The impact of pain and other symptoms on quality of life in women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2009;41(6):322-328.
51. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Landtblom AM, Bakke A, Nyland HI. Reduced quality of life among multiple sclerosis patients with sexual disturbance and bladder dysfunction. *Mult Scler* 2001;7(4):231-235.
52. Nortvedt MW, Riise T, Frugard J et al. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Mult Scler* 2007;13(1):106-112.
53. D'Alisa S, Miscio G, Baudo S, Simone A, Tesio L, Mauro A. Depression is the main determinant of quality of life in multiple sclerosis: a classification-regression (CART) study. *Disabil Rehabil* 2006;28(5):307-314.
54. Fruehwald S, Loeffler-Stastka H, Eher R, Saletu B, Baumhackl U. Depression and quality of life in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2001;104(5):257-261.
55. Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K et al. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol Scand* 2004;110(1):6-13.
56. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci* 2002;205(1):51-58.
57. Janssens AC, van Doorn PA, de Boer JB et al. Anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9(4):397-403.
58. Arnett PA, Barwick FH, Beeney JE. Depression in multiple sclerosis: review and theoretical proposal. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14(5):691-724.
59. Ziemssen T. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *J Neurol Sci* 2009;277 Suppl 1:S37-S41.
60. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11(3):328-337.
61. Brassington JC, Marsh NV. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev* 1998;8(2):43-77.
62. Paes RA, Alvarenga RM, Vasconcelos CC, Negreiros MA, Landeira-Fernandez J. [Neuropsychology of primary progressive multiple sclerosis]. *Rev Neurol* 2009;49(7):343-348.

63. Ryan L, Clark CM, Klonoff H, Paty D. Models of cognitive deficit and statistical hypotheses: multiple sclerosis, an example. *J Clin Exp Neuropsychol* 1993;15(4):563-577.
64. Amato MP, Ponziani G, Rossi F, Liedl CL, Stefanile C, Rossi L. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Mult Scler* 2001;7(5):340-344.
65. Higginson CI, Arnett PA, Voss WD. The ecological validity of clinical tests of memory and attention in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2000;15(3):185-204.
66. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991;41(5):692-696.
67. O'Connor P, Lee L, Ng PT, Narayana P, Wolinsky JS. Determinants of overall quality of life in secondary progressive MS: a longitudinal study. *Neurology* 2001;57(5):889-891.
68. Benito-Leon J, Morales JM, Rivera-Navarro J. Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2002;9(5):497-502.
69. Gerbaud L, Deffond D, Mulliez A, Benausse F, Vernay D, Clavelou P. [Cognitive impairment and quality of life in multiple sclerosis patients]. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162(10):970-979.
70. Goretti B, Portaccio E, Zipoli V et al. Coping strategies, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2009;30(1):15-20.
71. Montel SR, Bungener C. Coping and quality of life in one hundred and thirty five subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13(3):393-401.
72. Rivera-Navarro J, Morales-Gonzalez JM, Benito-Leon J, Mitchell AJ. [The social and familial dimension: experiences of caregivers and people with multiple sclerosis. The GEDMA study]. *Rev Neurol* 2008;47(6):281-285.
73. Aronson KJ. Quality of life among persons with multiple sclerosis and their caregivers. *Neurology* 1997;48(1):74-80.
74. Aymerich M, Guillamon I, Jovell AJ. Health-related quality of life assessment in people with multiple sclerosis and their family caregivers. A multicenter study in Catalonia (Southern Europe). *Patient Prefer Adherence* 2009;3:311-321.
75. Patti F, Pozzilli C, Montanari E et al. Effects of education level and employment status on HRQoL in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13(6):783-791.
76. Foley JF, Brandes DW. Redefining functionality and treatment efficacy in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72(23 Suppl 5):S1-11.
77. Hernandez-Perez MA. [Safety and tolerability in the early phase of slow schedule versus fast schedule treatment with 44 micrograms of interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis (PARALEN study)]. *Rev Neurol* 2009;48(10):505-508.

78. De Seze J, Borgel F, Brudon F. Immunomodulator treatments and multiple sclerosis: compliance and factors of adherence to treatment. *Mult Scler* 2007;13(S46).
79. Freeman JA, Thompson AJ, Fitzpatrick R et al. Interferon-beta1b in the treatment of secondary progressive MS: impact on quality of life. *Neurology* 2001;57(10):1870-1875.
80. Miller M. Assessing the effects of IFNβ-1a on health related quality of life in secondary-progressive MS patients: results from the IMPACT study. 54th AAN Meeting Denver, EE UU 2002.
81. Vermersch P, de SJ, Delisse B, Lemaire S, Stojkovic T. Quality of life in multiple sclerosis: influence of interferon-beta1 a (Avonex) treatment. *Mult Scler* 2002;8(5):377-381.
82. Putzki N, Fischer J, Gottwald K et al. Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009;16(6):713-720.
83. Isaksson AK, Ahlstrom G, Gunnarsson LG. Quality of life and impairment in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(1):64-69.
84. Lily O, McFadden E, Hensor E, Johnson M, Ford H. Disease-specific quality of life in multiple sclerosis: the effect of disease modifying treatment. *Mult Scler* 2006;12(6):808-813.
85. Mohr DC, Likosky W, Dwyer P, Van Der Wende J, Boudewyn AC, Goodkin DE. Course of depression during the initiation of interferon beta-1a treatment for multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1999;56(10):1263-1265.
86. Goeb JL, Even C, Nicolas G, Gohier B, Dubas F, Garre JB. Psychiatric side effects of interferon-beta in multiple sclerosis. *Eur Psychiatry* 2006;21(3):186-193.
87. Simone IL, Ceccarelli A, Tortorella C et al. Influence of Interferon beta treatment on quality of life in multiple sclerosis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:96.
88. Tsai SJ. Glatiramer acetate could be a potential antidepressant through its neuroprotective and anti-inflammatory effects. *Med Hypotheses* 2007;69(1):145-148.
89. Ziemssen T, Reichmann H, Schneider H. Presence of glatiramer acetate-specific TH2 cells in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis 12 months after the start of therapy with glatiramer acetate. *J Neurodegen Regen* 2008;1:19-22.
90. Metz LM, Patten SB, Archibald CJ et al. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(7):1045-1047.
91. Ziemssen T, Hoffman J, Apfel R, Kern S. Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:67.
92. Jongen PJH, Carton H, Sanders EACM, Seeldrayers P, Seeldrayers P, Andersson M. FOCUS study: fatigue and quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis patients using glatiramer acetate improved at 6 and 12 months of treatment. 23rd Congress of ECTRIMS 2007.



93. Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:100.
94. Rudick RA, Miller D, Hass S et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol* 2007;62(4):335-346.
95. Casado Ruiz V. Estudio del coste de la esclerosis múltiple en el Baix Llobregat. Análisis en función de la discapacidad. 2008.
96. Olesen J, Leonardi M. The burden of brain diseases in Europe. *Eur J Neurol* 2003;10(5):471-477.
97. Carton H, Loos R, Pacolet J, Versieck K, Vlietinck R. Utilisation and cost of professional care and assistance according to disability of patients with multiple sclerosis in Flanders (Belgium). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(4):444-450.
98. Holmes J, Madgwick T, Bates D. The cost of multiple sclerosis. *Br J Med Econ* 1995;8(181):193.
99. Asche CV, Ho E, Chan B, Coyte PC. Economic consequences of multiple sclerosis for Canadians. *Acta Neurol Scand* 1997;95(5):268-274.
100. Whetten-Goldstein K, Sloan FA, Goldstein LB, Kulas ED. A comprehensive assessment of the cost of multiple sclerosis in the United States. *Mult Scler* 1998;4(5):419-425.
101. Kobelt G, Pugliatti M. Cost of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2005;12 Suppl 1:63-67.
102. Murphy N, Confavreux C, Haas J et al. Economic evaluation of multiple sclerosis in the UK, Germany and France. *Pharmacoeconomics* 1998;13(5 Pt 2):607-622.
103. Kobelt G, Berg J, Lindgren P et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ* 2006;7 Suppl 2:S65-S74.
104. Kobelt G, Lindgren P, Parkin D. Costs and quality of life in multiple sclerosis. A cross-sectional study in the U. K. *EFI Research Report* 2000;(398).
105. Kobelt G, Lindgren P, Smala A et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis. An observational study in Germany. *HEPAC* 2001;2:60-68.
106. Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Jonsson B. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *Eur J Neurol* 2001;8(1):27-35.
107. Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology* 2006;66(11):1696-1702.
108. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jonsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(8):918-926.

109. Taylor B, McDonald E, Fantino B et al. The cost of multiple sclerosis in Australia. *J Clin Neurosci* 2007;14(6):532-539.
110. Prescott JD, Factor S, Pill M, Levi GW. Descriptive analysis of the direct medical costs of multiple sclerosis in 2004 using administrative claims in a large nationwide database. *J Manag Care Pharm* 2007;13(1):44-52.
111. Blumhardt LD, Wood C. The economics of MS: a cost of illness study. *Br J Med Econ* 1996 1996;10:99-118.
112. Midgard R, Riise T, Nyland H. Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis. A cross-sectional study in an incident cohort in More and Romsdal County, Norway. *J Neurol* 1996;243(4):337-344.
113. *Acting Positively: strategic implications of the economic costs of multiple sclerosis in Australia*. Canberra. Access Economics Pty Ltd for Multiple Sclerosis Australia 2005.
114. Inman RP. Disability indices, the economic costs of illness, and social insurance: the case of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 1984;101:46-55.
115. O'Brien JA, Ward AJ, Patrick AR, Caro J. Cost of managing an episode of relapse in multiple sclerosis in the United States. *BMC Health Serv Res* 2003;3(1):17.
116. Grima DT, Torrance GW, Francis G, Rice G, Rosner AJ, Lafortune L. Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000;6(2):91-98.
117. Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(2):144-149.
118. Amato MP, Battaglia MA, Caputo D et al. The costs of multiple sclerosis: a cross-sectional, multicenter cost-of-illness study in Italy. *J Neurol* 2002;249(2):152-163.
119. Amato MP, Battaglia MA, Caputo D et al. The costs of multiple sclerosis: a cross-sectional, multicenter cost-of-illness study in Italy. *J Neurol* 2002;249(2):152-163.
120. Olek MJ. Treatment of progressive multiple sclerosis in adults. <http://www.uptodate.com/>, 2010.
121. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991;338(8774):1051-1055.
122. Sipe JC, Romine JS, Koziol JA, McMillan R, Zyroff J, Beutler E. Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1994;344(8914):9-13.
123. Filippi M, Rovaris M, Iannucci G, Mennea S, Sormani MP, Comi G. Whole brain volume changes in patients with progressive MS treated with cladribine. *Neurology* 2000;55(11):1714-1718.

124. Goodkin DE, Kinkel RP, Weinstock-Guttman B et al. A phase II study of i.v. methylprednisolone in secondary-progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1998;51(1):239-245.
125. Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. The Multiple Sclerosis Study Group. *Ann Neurol* 1990;27(6):591-605.
126. Rudge P, Koetsier JC, Mertin J et al. Randomised double blind controlled trial of cyclosporin in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52(5):559-565.
127. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007;61(1):14-24.
128. Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD006643.
129. Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, Brex PA, Chard DT, Thompson AJ. Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60(1):44-51.
130. Montalban X. Overview of European pilot study of interferon beta-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10 Suppl 1:S62-S64.
131. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug MS et al. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995;37(1):30-40.
132. Gray OM, McDonnell GV, Forbes RB. A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12(4):507-510.
133. Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM, Paty DW. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;61(10):1332-1338.
134. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;71(10):766-773.
135. Popat U, Krance R. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disorders: the American perspective. *Br J Haematol* 2004;126(5):637-649.
136. Hough RE, Snowden JA, Wulffraat NM. Haemopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases: a European perspective. *Br J Haematol* 2005;128(4):432-459.

137. Mancardi G, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7(7):626-636.
138. Burt RK, Loh Y, Cohen B et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurol* 2009;8(3):244-253.
139. Fergusson D, Hutton B, Sharma M et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review. *Transfusion* 2005;45(10):1640-1657.
140. Olek MJ. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. <http://www.uptodate.com/>, 2010<http://www.uptodate.com/>.
141. Arnason BG. Interferon beta in multiple sclerosis. *Neurology* 1993;43(4):641-643.
142. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993;43(4):655-661.
143. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995;45(7):1277-1285.
144. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998;352(9139):1498-1504.
145. Durelli L, Verdun E, Barbero P et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002;359(9316):1453-1460.
146. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39(3):285-294.
147. Clanet M, Radue EW, Kappos L et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2002;59(10):1507-1517.
148. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 2000;48(6):885-892.
149. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56(12):1628-1636.
150. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006;67(6):944-953.

151. Noseworthy JH. How much can we learn from long-term extension trials in multiple sclerosis? *Neurology* 2006;67(6):930-931.
152. Panitch H, Goodin DS, Francis G et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002;59(10):1496-1506.
153. Lublin FD. When marketing and science intersect: do patients with MS benefit? *Neurology* 2002;59(10):1480-1481.
154. Kiebertz K, McDermott M. Needed in MS: evidence, not EVIDENCE. *Neurology* 2002;59(10):1482-1483.
155. Schwid SR, Thorpe J, Sharief M et al. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. *Arch Neurol* 2005;62(5):785-792.
156. Rio J, Nos C, Bonaventura I et al. Corticosteroids, ibuprofen, and acetaminophen for IFNbeta-1a flu symptoms in MS: a randomized trial. *Neurology* 2004;63(3):525-528.
157. Tremlett HL, Yoshida EM, Oger J. Liver injury associated with the beta-interferons for MS: a comparison between the three products. *Neurology* 2004;62(4):628-631.
158. Francis GS, Grumser Y, Alteri E et al. Hepatic reactions during treatment of multiple sclerosis with interferon-beta-1a: incidence and clinical significance. *Drug Saf* 2003;26(11):815-827.
159. Ekstein D, Linetsky E, Abramsky O, Karussis D. Polyneuropathy associated with interferon beta treatment in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65(3):456-458.
160. Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM et al. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003;362(9391):1184-1191.
161. Malucchi S, Sala A, Gilli F et al. Neutralizing antibodies reduce the efficacy of betaIFN during treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62(11):2031-2037.
162. Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M et al. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study. *Neurology* 2005;65(1):40-47.
163. Francis GS, Rice GP, Alsop JC. Interferon beta-1a in MS: results following development of neutralizing antibodies in PRISMS. *Neurology* 2005;65(1):48-55.
164. Goodin DS, Frohman EM, Hurwitz B et al. Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact: an evidence report: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;68(13):977-984.
165. Bertolotto A, Gilli F, Sala A et al. Persistent neutralizing antibodies abolish the interferon beta bioavailability in MS patients. *Neurology* 2003;60(4):634-639.

166. Bertolotto A, Malucchi S, Sala A et al. Differential effects of three interferon betas on neutralising antibodies in patients with multiple sclerosis: a follow up study in an independent laboratory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(2):148-153.
167. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K. Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy. *Neurology* 2005;65(1):33-39.
168. Bertolotto A, Sala A, Malucchi S et al. Biological activity of interferon betas in patients with multiple sclerosis is affected by treatment regimen and neutralising antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(9):1294-1299.
169. Arnon R, Aharoni R. Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and its potential for the development of new applications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101 Suppl 2:14593-14598.
170. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45(7):1268-1276.
171. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1998;50(3):701-708.
172. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol* 2001;49(3):290-297.
173. Salama HH, Hong J, Zang YC, El-Mongui A, Zhang J. Blocking effects of serum reactive antibodies induced by glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Brain* 2003;126(Pt 12):2638-2647.
174. Fox RJ, Arnold DL. Seeing injectable MS therapies differently: they are more similar than different. *Neurology* 2009;72(23):1972-1973.
175. O'Connor P, Filippi M, Arnason B et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8(10):889-897.
176. Mikol DD, Barkhof F, Chang P et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7(10):903-914.

177. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009;72(23):1976-1983.
178. Brinkmann V, Davis MD, Heise CE et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem* 2002;277(24):21453-21457.
179. Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J et al. Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science* 2002;296(5566):346-349.
180. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature* 2004;427(6972):355-360.
181. Kappos L, Radue EW, O'Connor P et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):387-401.
182. Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):402-415.
183. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74(18):1463-1470.
184. Boster A, Edan G, Frohman E et al. Intense immunosuppression in patients with rapidly worsening multiple sclerosis: treatment guidelines for the clinician. *Lancet Neurol* 2008;7(2):173-183.
185. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;359(17):1786-1801.
186. Killian JM, Bressler RB, Armstrong RM, Huston DP. Controlled pilot trial of monthly intravenous cyclophosphamide in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45(1):27-30.
187. Wynn D, Kaufman M, Montalban X et al. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol* 2010;9(4):381-390.
188. Schimrigk S, Brune N, Hellwig K et al. Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. *Eur J Neurol* 2006;13(6):604-610.
189. Kappos L, Gold R, Miller DH et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008;372(9648):1463-1472.
190. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr. et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the

- American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58(2):169-178.
191. Fazekas F, Lublin FD, Li D et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2008;71(4):265-271.
  192. Brunmark C, Runstrom A, Ohlsson L et al. The new orally active immunoregulator laquinimod (ABR-215062) effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2002;130(1-2):163-172.
  193. Comi G, Pulizzi A, Rovaris M et al. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008;371(9630):2085-2092.
  194. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358(7):676-688.
  195. Neuhaus O, Strasser-Fuchs S, Fazekas F et al. Statins as immunomodulators: comparison with interferon-beta 1b in MS. *Neurology* 2002;59(7):990-997.
  196. Sena A, Pedrosa R, Graca MM. Therapeutic potential of lovastatin in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250(6):754-755.
  197. Stuve O, Prod'homme T, Youssef S et al. Statins as potential therapeutic agents in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4(3):237-244.
  198. Goldman MD, Cohen JA. Statins to treat multiple sclerosis: friend or foe? *Neurology* 2008;71(18):1386-1387.
  199. Zeyda M, Poglitsch M, Geyeregger R et al. Disruption of the interaction of T cells with antigen-presenting cells by the active leflunomide metabolite teriflunomide: involvement of impaired integrin activation and immunologic synapse formation. *Arthritis Rheum* 2005;52(9):2730-2739.
  200. O'Connor PW, Li D, Freedman MS et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006;66(6):894-900.
  201. Ortega VL. [Pharmaceutical care of HIV-infected patients: the role of HIV-SEFH group]. *Farm Hosp* 2004;28(6 Suppl 1):80-84.
  202. Marquez-Peiro JF, Perez-Peiro C, Carmena-Carmena J, Jimenez-Torres NV. [Identifying improvement opportunities in the management of hepatitis C]. *Farm Hosp* 2006;30(3):154-160.
  203. Romero C, I, Anton TR, Borrás BJ, Navarro RA. [Pharmaceutical care of patients with rheumatoid and psoriatic arthritis receiving etanercept]. *Farm Hosp* 2005;29(3):171-176.
  204. Marquez-Peiro JF, Perez-Peiro C. [Evaluation of patient satisfaction in outpatient pharmacy]. *Farm Hosp* 2008;32(2):71-76.



205. Montero A, Feal B, Calvin M et al. [Quality perceived by outpatients at the pharmaceutical care clinic]. *Farm Hosp* 2006;30(2):105-111.
206. Ryan M, Piascik P. Providing pharmaceutical care to the multiple sclerosis patient. *J Am Pharm Assoc (Wash )* 2002;42(5):753-766.
207. Lipsy RJ, Schapiro RT, Prostko CR. Current and future directions in MS management: key considerations for managed care pharmacists. *J Manag Care Pharm* 2009;15(9 Suppl A):S2-15.
208. Coplés A. Intervención farmacéutica. In: Gamundi Planas MC c, editor. *Farmacia Hospitalaria*. Madrid: Fundación Española de Farmacia Hospitalaria; 2002:113-114.
209. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990;47(3):533-543.
210. Coplés A. Intervención farmacéutica. In: Gamundi Planas MC c, editor. *Farmacia Hospitalaria*. Madrid: Fundación Española de Farmacia Hospitalaria; 2002:113-114.
211. Castro I, Clopés A, Farré R, Sala ML. Documentación y evaluación de las intervenciones farmacéuticas. Madrid: Ediciones Mayo; 2000.
212. ASHP guidelines on documenting pharmaceutical care in patient medical records. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(7):705-707.
213. ASHP guidelines on pharmacist-conducted patient education and counseling. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54(4):431-434.
214. Fuster Ruiz de Apodaca R, Pardo López.MA, Ventura Cerdá.JM, Coordinadores. Principios de atención farmacéutica y práctica clínica en pacientes externos. Manual para las Unidades de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) de Servicios de Farmacia Hospitalaria. Madrid: SEFH.SVFH; 2007.
215. Sabater Hernández D, Silvia Castro MM, Faus Dáder MJ. Método Dader. Guía de seguimiento farmacoterapéutico. 3ª ed. Granada: Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131). Universidad de Granada; 2007.
216. Comité de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007;48(5):17.
217. Orden de 01-12-2008, de la Consejería de Salud y Bienestar Social. *Diario Oficial de Castilla la Mancha* 05/12/2008. <http://docm.jccm.es>.
218. Padrón municipal. Boletín Oficial del Estado 29/12/2012. <http://www.boe.es/boe/dias/2012/12/29/pdfs/BOE-A-2012-15714.pdf>.
219. Santolaya PR, Fernandez-Pacheco G, V, Arteche EL et al. Adherence to treatment in multiple sclerosis. *Farm Hosp* 2011.

220. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R et al. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011;18(1):69-77.
221. Arroyo E, Grau C, Ramo C, Parra J, Sanchez-Solino O. [Global adherence project to disease-modifying therapies in patients with relapsing multiple sclerosis: 2-year interim results]. *Neurologia* 2010;25(7):435-442.
222. Munari L, Lovati R, Boiko A. Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD004678.
223. Karen Baxter. *Stockley's Drug Interactions*. 8 ed. Great Britain: Pharmaceutical Press; 2008.
224. Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc, 2012 (Accessed September 1, 2012 <http://www.thomsonhc.com>).
225. Ficha técnica Avonex. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2007 (Accessed September 1, 2012 [www.aemps.es](http://www.aemps.es)).
226. Ficha técnica Betaferon. [www aemps es](http://www.aemps.es), 2006 (Accessed September 1, 2012 [www.aemps.es](http://www.aemps.es)).
227. Ficha técnica Extavia. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2008 (Accessed September 1, 2012 [www.aemps.es](http://www.aemps.es)).
228. Ficha técnica Rebif. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2008 (Accessed September 1, 2012 [www.aemps.es](http://www.aemps.es)).
229. Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol* 2005;12(8):649-656.
230. Montero A, Feal B, Calvin M et al. [Quality perceived by outpatients at the pharmaceutical care clinic]. *Farm Hosp* 2006;30(2):105-111.
231. Ley 5/2005, de 27 de junio, de Ordenación del Servicio Farmacéutico de Castilla-La Mancha. *BOE* 2005;203:29493-29509.
232. Pugliatti M, Rosati G, Carton H et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006;13(7):700-722.
233. Fraile A, Tellez N, Neri MJ, Munoz MF, Fernandez-Herranz R. [Change of treatment in patients with multiple sclerosis and its consequences in clinical practice]. *Rev Neurol* 2012;54(7):415-419.
234. Rio J, Nos C, Tintore M et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2006;59(2):344-352.
235. Garcia MA, Fernandez O, Montalban X, de AC, Arbizu T. [Spanish Neurology Society consensus document on the use of drugs in multiple sclerosis: escalating therapy]. *Neurologia* 2010;25(6):378-390.

236. Rio J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2011;24(3):230-237.
237. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;61(4):300-306.
238. Brochet B. [Long-term effects of glatiramer acetate in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164(11):917-926.
239. Fernández O, Agüera J, Izquierdo G, Milla'n-Pascual J, Ramió i Torrentà L, Oliva P. Adherence to Interferon b-1b Treatment in Patients with Multiple Sclerosis in Spain. *PLoS ONE* 2012;7(5).
240. Wong J, Gomes T, Mamdani M, Manno M, O'Connor PW. Adherence to multiple sclerosis disease-modifying therapies in Ontario is low. *Can J Neurol Sci* 2011;38(3):429-433.
241. 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(3):663-674.
242. Lafata JE, Cerghet M, Dobie E et al. Measuring adherence and persistence to disease-modifying agents among patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Am Pharm Assoc (2003 )* 2008;48(6):752-757.
243. Mohr DC, Likosky W, Boudewyn AC et al. Side effect profile and adherence to in the treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1a. *Mult Scler* 1998;4(6):487-489.
244. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56(12):1628-1636.
245. Panitch H, Goodin D, Francis G et al. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. *J Neurol Sci* 2005;239(1):67-74.
246. Ficha técnica Copaxone. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2007 (Accessed September 1, 2012 [www.aemps.es](http://www.aemps.es)).
247. Olek MJ. Comorbid problems associated with multiple sclerosis in adults. <http://www.uptodate.com/>, 2011<http://www.uptodate.com/>).
248. Mikol DD, Barkhof F, Chang P et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7(10):903-914.
249. Galetta SL, Markowitz C, Lee AG. Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002;162(19):2161-2169.
250. Portaccio E, Pia Amato M. Adherence to interferon beta therapies in multiple sclerosis. *Europeana Neurological journal* 2010;2(1):19-24.

251. Singer B, Lucas S, Kresa-Reahl K, Ross A, Blake P. Optimizing Adherence to Multiple Sclerosis Therapies. *International Journal of MS Care* 2008;10:113-126.
252. Koch-Henriksen N, Sorensen PS, Christensen T et al. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66(7):1056-1060.
253. Caon C, Din M, Ching W, Tselis A, Lisak R, Khan O. Clinical course after change of immunomodulating therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006;13(5):471-474.
254. Gajofatto A, Bacchetti P, Grimes B, High A, Waubant E. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15(1):50-58.
255. Tremlett HL, Oger J. Interrupted therapy: stopping and switching of the beta-interferons prescribed for MS. *Neurology* 2003;61(4):551-554.
256. O'Rourke KE, Hutchinson M. Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns. *Mult Scler* 2005;11(1):46-50.
257. Rio J, Porcel J, Tellez N et al. Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11(3):306-309.
258. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2008;59(3-4):131-135.
259. Krumbholz M, Pellkofer H, Gold R, Hoffmann LA, Hohlfeld R, Kumpfel T. Delayed allergic reaction to natalizumab associated with early formation of neutralizing antibodies. *Arch Neurol* 2007;64(9):1331-1333.
260. Killestein J, Jasperse B, Liedorp M, Seewann A, Polman C. Very late delayed-allergic reaction to natalizumab not associated with neutralizing antibodies. *Mult Scler* 2009;15(4):525-526.
261. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9):899-910.
262. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005;353(4):375-381.
263. Van AG, Van RM, Sciot R et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353(4):362-368.
264. Kappos L, Bates D, Edan G et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2011;10(8):745-758.
265. Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, Sato T, Ohashi Y, Zhao Z. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study. *Neurology* 2005;64(4):621-630.

266. Filippini G, Munari L, Incorvaia B et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003;361(9357):545-552.
267. Rudick RA, Cutter G. Interferon-beta for multiple sclerosis: Long-term benefits? *Ann Neurol* 2007;61(4):283-285.
268. D'Agostino RB, Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;17(19):2265-2281.
269. Newgard CD, Hedges JR, Arthur M, Mullins RJ. Advanced statistics: the propensity score--a method for estimating treatment effect in observational research. *Acad Emerg Med* 2004;11(9):953-961.
270. Sturmer T, Joshi M, Glynn RJ, Avorn J, Rothman KJ, Schneeweiss S. A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods. *J Clin Epidemiol* 2006;59(5):437-447.
271. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler* 2000;6(4):255-266.
272. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC et al. Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Mult Scler* 2003;9(6):585-591.
273. Johnson KP, Ford CC, Lisak RP, Wolinsky JS. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta Neurol Scand* 2005;111(1):42-47.
274. Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, Panitch HS, Shifronis G, Wolinsky JS. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006;12(3):309-320.
275. Daugherty KK, Butler JS, Mattingly M, Ryan M. Factors leading patients to discontinue multiple sclerosis therapies. *J Am Pharm Assoc (2003 )* 2005;45(3):371-375.
276. Sánchez-Soliño O, Arroyo E, Grau C, Parra JC, You X. Quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with immunomodulators: 2 years results in Spain. 25th Congress of ECTRIMS 2009.
277. Dayal AS, Jensen MA, Lledo A, Arnason BG. Interferon-gamma-secreting cells in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b. *Neurology* 1995;45(12):2173-2177.
278. Brod SA, Marshall GD, Jr., Henninger EM, Sriram S, Khan M, Wolinsky JS. Interferon-beta 1b treatment decreases tumor necrosis factor-alpha and increases interleukin-6 production in multiple sclerosis. *Neurology* 1996;46(6):1633-1638.

279. Byskosh PV, Reder AT. Interferon beta-1b effects on cytokine mRNA in peripheral mononuclear cells in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1996;1(5):262-269.
280. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 1999;53(8):1622-1627.
281. Bayas A, Rieckmann P. Managing the adverse effects of interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Drug Saf* 2000;22(2):149-159.
282. Herndon RM, Rudick RA, Munschauer FE, III et al. Eight-year immunogenicity and safety of interferon beta-1a-Avonex treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11(4):409-419.
283. Perrin Ross A, Wynn DR. Management of treatment side effects. *Int JMS Care* 2006;suppl:S26-S31.
284. Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W et al. Therapeutic expectations of patients with multiple sclerosis upon initiating interferon beta-1b: relationship to adherence to treatment. *Mult Scler* 1996;2(5):222-226.
285. Clanet M, Radue EW, Kappos L et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2002;59(10):1507-1517.
286. Korczyn AD, Nisipeanu P. Safety profile of copolymer 1: analysis of cumulative experience in the United States and Israel. *J Neurol* 1996;243(4 Suppl 1):S23-S26.
287. Gottberg K, Gardulf A, Fredrikson S. Interferon-beta treatment for patients with multiple sclerosis: the patients' perceptions of the side-effects. *Mult Scler* 2000;6(5):349-354.
288. Sandberg-Wollheim M, Bever C, Carter J et al. Comparative tolerance of IFN beta-1a regimens in patients with relapsing multiple sclerosis. The EVIDENCE study. *J Neurol* 2005;252(1):8-13.
289. Casato M, Pucillo LP, Leoni M et al. Granulocytopenia after combined therapy with interferon and angiotensin-converting enzyme inhibitors: evidence for a synergistic hematologic toxicity. *Am J Med* 1995;99(4):386-391.
290. Jacquot C, Caudwell V, Belenfant X. Granulocytopenia after combined therapy with interferon and angiotensin- converting enzyme inhibitors: evidence for a synergistic hematologic toxicity. *Am J Med* 1996;101(2):235-236.
291. Nokta M, Loh JP, Doudar SM, Ahmed AE, Pollard RB. Metabolic interaction of recombinant interferon-beta and zidovudine in AIDS patients. *J Interferon Res* 1991;11(3):159-164.
292. Piscitelli SC, Amatea MA, Vogel S, Bechtel C, Metcalf JA, Kovacs JA. Effects of cytokines on antiviral pharmacokinetics: an alternative approach to assessment of drug interactions using bioequivalence guidelines. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(1):161-165.
293. Johnson MA, Jenkins JM, Bye C. A study of the pharmacokinetic interaction between lamivudine and alpha interferon. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56(4):289-292.

294. Williams SJ, Baird-Lambert JA, Farrell GC. Inhibition of theophylline metabolism by interferon. *Lancet* 1987;2(8565):939-941.
295. Jonkman JH, Nicholson KG, Farrow PR et al. Effects of alpha-interferon on theophylline pharmacokinetics and metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27(6):795-802.
296. Israel BC, Blouin RA, McIntyre W, Shedlofsky SI. Effects of interferon-alpha monotherapy on hepatic drug metabolism in cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 1993;36(3):229-235.
297. Okuno H, Takasu M, Kano H, Seki T, Shiozaki Y, Inoue K. Depression of drug-metabolizing activity in the human liver by interferon-beta. *Hepatology* 1993;17(1):65-69.
298. Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross AH. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61(4):525-528.
299. Pucci E, Branas P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD002818.
300. Rao SM, Reingold SC, Ron MA, Lyon-Caen O, Comi G. Workshop on Neurobehavioral Disorders in Multiple Sclerosis. Diagnosis, underlying disease, natural history, and therapeutic intervention, Bergamo, Italy, June 25-27, 1992. *Arch Neurol* 1993;50(6):658-662.
301. Feinstein A. Multiple sclerosis, disease modifying treatments and depression: a critical methodological review. *Mult Scler* 2000;6(5):343-348.
302. Koch MW, Glazenborg A, Uyttenboogaart M, Mostert J, De KJ. Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD007295.
303. Greene YM, Tariot PN, Wishart H et al. A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(3):350-356.
304. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 2004;63(9):1579-1585.
305. Moulin DE, Foley KM, Ebers GC. Pain syndromes in multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38(12):1830-1834.
306. Clanet MG, Brassat D. The management of multiple sclerosis patients. *Curr Opin Neurol* 2000;13(3):263-270.
307. Houtchens MK, Richert JR, Sami A, Rose JW. Open label gabapentin treatment for pain in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997;3(4):250-253.
308. Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S, De KJ. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2008;49(6):948-953.
309. Nyquist PA, Cascino GD, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo Clinic, Rochester, Minn, 1990-1998. *Mayo Clin Proc* 2001;76(10):983-986.

310. Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, Compston DA. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 1999;246(11):1027-1032.
311. Zivadinov R, Zorzon M, Bosco A et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: II. Correlation analysis. *Mult Scler* 1999;5(6):428-431.
312. DasGupta R, Fowler CJ. Sexual and urological dysfunction in multiple sclerosis: better understanding and improved therapies. *Curr Opin Neurol* 2002;15(3):271-278.
313. Fowler CJ, Miller JR, Sharief MK, Hussain IF, Stecher VJ, Sweeney M. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(5):700-705.
314. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2004;28(2):140-175.
315. Ficha técnica Sativex. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2011 (Accessed September 1, 2012 [www.aemps.es](http://www.aemps.es)).
316. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70(19):1691-1698.
317. Rieckmann P, O'Connor P, Francis GS, Wetherill G, Alteri E. Haematological effects of interferon-beta-1a (Rebif) therapy in multiple sclerosis. *Drug Saf* 2004;27(10):745-756.
318. Montero JL, Cerezo A, Fraga E et al. Acute liver failure in a patient with multiple sclerosis treated with interferon-beta. *Mult Scler* 2007;13(6):820.
319. Yoshida EM, Rasmussen SL, Steinbrecher UP et al. Fulminant liver failure during interferon beta treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2001;56(10):1416.
320. Duchini A. Autoimmune hepatitis and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *Am J Gastroenterol* 2002;97(3):767-768.
321. Christopher V, Scolding N, Przemioslo RT. Acute hepatitis secondary to interferon beta-1a in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005;252(7):855-856.
322. Pichert JW, Miller CS, Hollo AH, Gauld-Jaeger J, Federspiel CF, Hickson GB. What health professionals can do to identify and resolve patient dissatisfaction. *Jt Comm J Qual Improv* 1998;24(6):303-312.
323. Anton TR, Murcia LA, Borrás BJ, Navarro Gracia JF, Navarro RA, Gonzalez DM. [Assessment of quality as perceived by users of an outpatient pharmaceutical care unit]. *Farm Hosp* 2006;30(2):99-104.



324. Ventura Cerda JM, Sanfelix GG, Monte BE, Fernandez Villalba EM, Alos AM. [HIV-infected patients' perceived satisfaction with an outpatient pharmaceutical care unit (OPCU)]. *Farm Hosp* 2005;29(2):134-139.
325. Mikol D, Lopez-Bresnahan M, Taraskiewicz S, Chang P, Rangnow J. A randomized, multicentre, open-label, parallel-group trial of the tolerability of interferon beta-1a (Rebif) administered by autoinjection or manual injection in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11(5):585-591.
326. Buhse M. Efficacy of EMLA cream to reduce fear and pain associated with interferon beta-1a injection in patients with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2006;38(4):222-226.
327. Frohman EM, Brannon K, Alexander S et al. Disease modifying agent related skin reactions in multiple sclerosis: prevention, assessment, and management. *Mult Scler* 2004;10(3):302-307.
328. Baum K. Needle-size and injection site pain: results from a subgroup analysis of the BRIGHT (Betaferon Versus Rebif Investigating Higher Tolerability) study. *Int J MS Care* 2007;9(2):50-51.
329. Edgar CM, Brunet DG, Fenton P, McBride EV, Green P. Lipoatrophy in patients with multiple sclerosis on glatiramer acetate. *Can J Neurol Sci* 2004;31(1):58-63.
330. Reess J, Haas J, Gabriel K, Fuhlrott A, Fiola M. Both paracetamol and ibuprofen are equally effective in managing flu-like symptoms in relapsing-remitting multiple sclerosis patients during interferon beta-1a (AVONEX) therapy. *Mult Scler* 2002;8(1):15-18.
331. Rice GP, Ebers GC, Lublin FD, Knobler RL. Ibuprofen treatment versus gradual introduction of interferon beta-1b in patients with MS. *Neurology* 1999;52(9):1893-1895.
332. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. BOE 1986;102:15207-15224.
333. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. BOE 2003;128:20567-20588.
334. Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias. BOE 2003;280:41442-41458.
335. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE 2006;178:28122-28165.