



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Influencia de la vía de administración del
tratamiento farmacológico en la adherencia del
paciente con Esclerosis Múltiple

Autora:

Iria Sánchez Martínez

Directores:

Dra. D. Pilar Zafrilla Rentero

Dr. D. Joaquín Jordán Bueso

Murcia, Junio de 2020



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Influencia de la vía de administración del
tratamiento farmacológico en la adherencia del
paciente con Esclerosis Múltiple

Autora:

Iria Sánchez Martínez

Directores:

Dra. D. Pilar Zafrilla Rentero

Dr. D. Joaquín Jordán Bueso

Murcia, Junio de 2020



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DE LO/S DIRECTOR/ES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

La Dra. Dña. Pilar Zafrilla Rentero y el Dr. D. Joaquín Jordán Bueso, como Directores de la Tesis Doctoral titulada "Influencia de la vía de administración del tratamiento farmacológico en la adherencia del paciente con Esclerosis Múltiple" realizada por Dña. Iria Sánchez Martínez **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 26 de Junio de 2020.

Dra. Dña. Pilar Zafrilla Rentero

JORDAN
BUESO
JOAQUIN -
29037814S
29037814S

Firmado digitalmente por
JORDAN BUESO
JOAQUIN -
29037814S
Fecha: 2020.06.24
09:53:22 +02'00'

Dr. D. Joaquín Jordán Bueso

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, mostrar mi agradecimiento a mi directora de Tesis, la Doctora Pilar Zafrilla, por su confianza en mí, y su incansable optimismo. Gracias por tu apoyo y tu paciencia.

Al Dr. Javier López Román, por su ayuda y su tiempo, y por encontrar un sentido a las cosas cuando yo no lo veía.

Al Dr. Meca por hacerme participe de su equipo multidisciplinar en la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Virgen de la Arrixaca y por su ayuda en el diseño y desarrollo de este proyecto. A la Dra. Esther Carreón, a Mari Carmen y Paqui Iniesta, que han sido fundamentales para el desarrollo de este trabajo, gracias por vuestro tiempo y vuestra ayuda.

A María Cerdán, por invitarme a adentrarme en el mundo de la Neurología y guiarme siempre que lo he necesitado.

A todos mis compañeros farmacéuticos del Servicio de Farmacia del Hospital Morales Meseguer y Habitamia, y a los casi-farmacéuticos de SAVAC, siempre animándome a seguir nadando. Especialmente a Blanca, Titos, Vanessa, Pep y Ana, habéis sido mi ejemplo a seguir.

Gracias infinitas a mis farmacéuticas favoritas, Ana, Belén, Mary y Nieves, porque son la definición de amistad. A las amitianas, por estar ahí desde siempre.

A mis padres y Flavia, por apoyarme en todas las decisiones de mi vida y enseñarme a terminar lo empezado y que poco a poco, con trabajo y constancia, las cosas van saliendo.

A toda la "family Martínez Mallo" y los "Flores". A mis abuel@s, que tanto han trabajado, especialmente a mi abuela María del Val, por ser modelo de entrega y pasión por su profesión, hubiera estado orgullosa.

Por último, gracias a los principales damnificados por la realización de esta tesis, Lucas y Valentín, y por supuesto Goyo, que con su paciencia y tiempo me ha dado el apoyo para poder finalizarla.

"Science is a quest for understanding"

Jocelyn Bell Burnell (1943)

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| AUTORIZACIÓN DE LO/S DIRECTOR/ES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN | 5 |
| AGRADECIMIENTOS | 7 |
| ÍNDICE | 11 |
| SIGLAS Y ABREVIATURAS..... | 15 |
| ÍNDICE DE FIGURAS | 19 |
| ÍNDICE DE TABLAS | 21 |
| RESUMEN Y PALABRAS CLAVE | 23 |
| ABSTRACT AND KEYWORDS | 25 |
| CAPÍTULO I OBJETIVOS | 29 |
| 1.1 Objetivo principal..... | 29 |
| 1.2 Objetivos secundarios..... | 29 |
| CAPÍTULO II ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS | 33 |
| 2.1 ESCLEROSIS MÚLTIPLE. ASPECTOS GENERALES | 33 |
| 2.1.1 Historia y epidemiología..... | 34 |
| 2 ETIOLOGIA | 37 |
| 2.2.1 Factores genéticos..... | 37 |
| 2.2.2 Factores ambientales..... | 37 |
| 2.2.3 Agentes infecciosos | 39 |
| 2.2.4 Tabaco | 39 |
| 2.2.4 Otros factores..... | 40 |
| 2.3 PATOGENIA Y ANATOMIA PATOLOGICA..... | 40 |
| 2.3.1 Daño axonal | 43 |
| 2.3.2 Anatomía patológica y desmielinización..... | 44 |
| 2.4 CLÍNICA | 46 |
| 2.4.1 Fenotipos clínicos..... | 48 |
| 2.4.2 Evaluación clínica..... | 50 |
| 2.5 DIAGNÓSTICO..... | 51 |
| 2.5.1 Criterios diagnósticos | 51 |
| 2.5.2 Resonancia magnética..... | 53 |

| | |
|--|-----|
| 2.5.3 Análisis del líquido cefalorraquídeo..... | 54 |
| 2.6. TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE | 55 |
| 2.6.1 Tratamiento farmacológico | 55 |
| 2.6.2 Tratamiento del brote | 55 |
| 2.6.3 Tratamiento modificador del curso de la enfermedad..... | 57 |
| 2.6.4 Fármacos, mecanismos de acción y vías de administración..... | 59 |
| 2.6.5 Algoritmo de tratamiento..... | 83 |
| 2.6.6 Tratamiento sintomático..... | 84 |
| 2.6.7 Tratamiento neurorehabilitador | 85 |
| 2.7 ADHERENCIA | 86 |
| 2.7.1 Concepto e importancia de la adherencia en EM..... | 86 |
| 2.7.2 Evaluación de la adherencia | 87 |
| 2.7.3 Causas y consecuencias de la no adherencia al tratamiento | 89 |
| 2.7.4 Adherencia y vía de administración..... | 91 |
| 2.8. CALIDAD DE VIDA | 92 |
| 2.8.1 Cuestionarios que miden la calidad de vida | 92 |
| 2.8.2 Calidad de vida y EM | 94 |
| 2.8.3 Relación entre adherencia, calidad de vida y vía de administración | 94 |
| 2.9. SATISFACCIÓN CON LA MEDICACIÓN | 96 |
| 2.9.1 Relación entre adherencia, satisfacción con la medicación y vía de administración | 96 |
| 2.9.2 Evaluación de la satisfacción con la medicación | 97 |
| 2.10. FATIGA | 99 |
| 2.10.1 Evaluación de la fatiga..... | 100 |
| 2.10.2 Relación entre fatiga y adherencia | 101 |
| CAPÍTULO III..... | 103 |
| PACIENTES Y MÉTODOS..... | 103 |
| CAPÍTULO III PACIENTES Y MÉTODOS..... | 105 |
| 3.1. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN | 105 |
| 3.1.1 Criterios de inclusión..... | 105 |
| 3.1.2 Criterios de exclusión | 105 |
| 3.1.3 Número de sujetos previstos | 106 |

| | |
|---|-----|
| 3.2. DISEÑO DEL PROYECTO..... | 107 |
| 3.2.1 Selección (Visita basal): Día -30 a 0..... | 107 |
| 3.2.2 Segunda visita (Primera visita de seguimiento): Día ± 90 | 109 |
| 3.2.3 Tercera visita (Segunda y última visita de seguimiento): Día ± 365 | 109 |
| 3.3 DURACIÓN DEL ESTUDIO..... | 110 |
| 3.4 RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 111 |
| 3.4.1 VARIABLES DE VALORACIÓN | 112 |
| CAPÍTULO IV..... | 115 |
| RESULTADOS..... | 115 |
| CAPÍTULO IV RESULTADOS | 117 |
| 4.1 PACIENTES DEL ESTUDIO..... | 117 |
| 4.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | 117 |
| 4.2.1 Características demográficas y de la enfermedad | 117 |
| 4.2.2 Tratamientos | 119 |
| 4.3 ADHERENCIA | 121 |
| 4.3.1 Cambios en la adherencia | 121 |
| 4.4. CALIDAD DE VIDA..... | 123 |
| 4.4.1 Cambios en la calidad de vida..... | 123 |
| 4.4.2 Cambio en la calidad de vida en función de la adherencia inicial del paciente al tratamiento. | 129 |
| 4.5 SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO..... | 144 |
| 4.5.1 Cambio de la satisfacción con el tratamiento | 144 |
| 4.5.2 Cambio en la satisfacción con el tratamiento en función de la adherencia inicial del paciente | 147 |
| 4.6. FATIGA | 153 |
| 4.6.1 Cambio del grado de fatiga..... | 153 |
| 4.6.2 Cambio en el grado de fatiga en función de la adherencia inicial del paciente | 157 |
| CAPÍTULO V..... | 163 |
| DISCUSIÓN | 163 |
| CAPÍTULO V DISCUSIÓN..... | 165 |
| 5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN | 165 |
| 5.2 ADHERENCIA | 167 |

| | |
|---|-----|
| 5.2 CALIDAD DE VIDA..... | 169 |
| 5.2.1 Evolución de la calidad de vida | 169 |
| 5.2.2 Variación de la calidad de vida en función de la adherencia inicial del paciente | 170 |
| 5.3 SATISFACCIÓN CON LA MEDICACIÓN | 171 |
| 5.3.1 Evolución de la satisfacción con la medicación..... | 171 |
| 5.3.2 Evolución de la satisfacción con la medicación en función de la adherencia inicial del paciente | 172 |
| 5.4 FATIGA | 173 |
| 5.4.1 Evolución de la fatiga | 173 |
| 5.4.2 Evolución de la fatiga en función de la adherencia del paciente | 173 |
| CAPÍTULO VI CONCLUSIONES..... | 179 |
| CAPÍTULO VII | 181 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 181 |
| CAPÍTULO VII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 183 |
| CAPÍTULO VII | 209 |
| ANEXOS..... | 209 |
| ANEXO I: Escala ampliada del grado de discapacidad o Escala de Kurtzke (EDSS) | 211 |
| ANEXO II. CRITERIOS DE MCDONALD 2017 | 217 |
| ANEXO III. CALENDARIO DE EVALUACIONES | 219 |
| ANEXO IV. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO | 221 |
| ANEXO V. TEST DE MORISKY-GREEN..... | 225 |
| ANEXO VI. CUESTIONARIO SOBRE LA SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (TSQM Versión II) | 227 |
| ANEXO VII. CUESTIONARIO MODIFICADO SOBRE EL IMPACTO DE LA FATIGA (MFIS) | 233 |
| ANEXO VIII. Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple (MSQOL-54) | 237 |
| ANEXO IX. INFORME COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN HCUVA | 253 |

SIGLAS Y ABREVIATURAS

| | |
|-----------|---|
| 5'-NTasa | 5'-nucleotidasa |
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| AG | Acetato de glatirámero |
| AINE | Antiinflamatorios no esteroideos |
| ARE | <i>Antioxidant response elements</i> |
| B (CD19+) | Linfocitos B CD19+ |
| Bcl-2 | <i>B-cell lymphoma 2</i> |
| BDNF | Factor neurotrófico derivado del cerebro |
| BHE | Barrera hematoencefálica |
| BOC | Bandas oligoclonales |
| C3 | Proteína C3 del complemento |
| CBD | Cannabidiol |
| CD4+ | Linfocito T CD4+ |
| CD8+ | Linfocito T CD8+ |
| Cd-ATP | 2-clorodesoxiadenosina trifosfato |
| CIS | Síndrome clínico aislado |
| CPA | Células presentadoras de antígenos |
| CVRS | Calidad de vida relacionada con la salud |
| DCK | Desoxicitidina cinasa |
| DEE | Diseminación en el espacio |
| DET | Diseminación en el tiempo |
| DHODH | Dihidro-orotato deshidrogenasa |
| DMF | Dimetilfumarato |
| DP | Densidad protónica |
| EDSS | <i>Expanded Disability Status Scale</i> |
| EEUU | Estados Unidos |
| EM | Esclerosis múltiple |
| EMPP | Esclerosis múltiple primaria progresiva |
| EMPR | Esclerosis múltiple progresiva recurrente |
| EMRR | Esclerosis múltiple remitente recurrente |
| EMSP | Esclerosis múltiple secundaria progresiva |
| FAME | Fármacos modificadores de la enfermedad |

| | |
|----------|---|
| FIS | Escala de Impacto de la Fatiga |
| FS | Sistemas funcionales |
| Gd | Gadolinio |
| HCUVA | Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca |
| HHV6 | Herpes virus humano 6 |
| HLA | Sistema del antígeno leucocitario humano |
| ICAM-1 | Moléculas de adhesión endotelial intracelular |
| IDO | Indolamina-2,3-dioxigenasa |
| IFN | Interferón |
| IFNAR | Receptor de interferón |
| IGF | Factor de crecimiento insulínico |
| IgG | Inmunoglobulina G |
| Il | Interleucina |
| LCR | Líquido ceforraquídeo |
| LMP | Leucoencefalopatía multifocal progresiva |
| MEMS | <i>Medication Event Monitoring System</i> |
| MFIS | Escala Modificada de Impacto de la Fatiga |
| MHC | Complejo mayor de histocompatibilidad |
| MP | Metilprednisolona |
| MPR | Proporción de posesión del medicamento |
| MSFC | <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> |
| MSQLI | <i>Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory</i> |
| MSQoL-54 | <i>Multiple Sclerosis Quality of Life-54</i> |
| MusiQoL | <i>Multiple Sclerosis International Quality of Life</i> |
| NK | Células <i>natural killer</i> |
| Nrf2 | Factor nuclear 2 |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PegIFN | Peginterferón beta-1a |
| PRAC | Comité Europeo de Farmacovigilancia |
| RIS | Síndrome radiológico aislado |
| RM | Resonancia magnética |
| RUV | Radiación ultravioleta |
| S1P | Esfingosina 1 fosfato |
| S1P1 | Receptor de esfingosina 1 fosfato |
| SB | Sustancia blanca |

| | |
|----------|---|
| SCA | Síndrome Cínico Aislado |
| SEN | Sociedad Española de Neurología |
| SF-36 | <i>Short Form Health Survey-36</i> |
| SG | Sustancia gris |
| SNC | Sistema Nervioso Central |
| T (CD3+) | Linfocitos T CD3+ |
| T1 | Tiempo de relajación longitudinal |
| T2 | Tiempo de relajación transversal |
| TAB | Tasa anualizada de brotes |
| TCM | Células T de memoria central |
| Teff | Efector T |
| TEM | Células T de memoria del efector periférico |
| Th | Linfocitos T helper |
| THC | Delta-9-tetrahidrocannabinol |
| TNF | Factor de necrosis tumoral |
| Treg | Células T reguladoras |
| TSQM | Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication |
| UE | Unión Europea |
| VCAM-1 | Moléculas de adhesión vascular |
| VEB | Virus de Epstein-Barr |
| VJC | virus JC |
| VLA-4 | α 4-integrina linfocitaria |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Lámina en la que se muestran las lesiones que la esclerosis en placas produce en el encéfalo..... | 34 |
| Figura 2. Distribución y prevalencia de la esclerosis múltiple a nivel mundial | 36 |
| Figura 3. Resumen del proceso patológico de la EM | 42 |
| Figura 4. Patrones de desmielinización..... | 45 |
| Figura 5: Principales síntomas de la EM | 47 |
| Figura 6: Subtipos de EM..... | 49 |
| Figura 7: Representación visual de la escala EDSS..... | 51 |
| Figura 8: Resonancia magnética de cráneo..... | 54 |
| Figura 9. Mecanismo de acción de los fármacos para la EM más recientes..... | 58 |
| Figura 10. Mecanismo de acción de IFN beta en esclerosis múltiple..... | 60 |
| Figura 11. Mecanismos antiinflamatorios inducidos por AG..... | 65 |
| Figura 12. Efectos celulares de la teriflunomida..... | 68 |
| Figura 13. Vía de activación de Nrf2 por DMF..... | 70 |
| Figura 14. Prevención de la migración de células T al SNC por fingolimod..... | 72 |
| Figura 15. Mecanismo propuesto para alemtuzumab..... | 74 |
| Figura 16. Mecanismo de acción de natalizumab | 75 |
| Figura 17. Representación de la estructura del interferón beta-1a pegilado..... | 77 |
| Figura 18. Células que se ven afectadas por ocrelizumab..... | 78 |
| Figura 19. Mecanismo de acción de ocrelizumab..... | 79 |
| Figura 20. Mecanismo de acción de cladribina..... | 82 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|-----|
| Tabla 1. Características de los pacientes participantes en el estudio..... | 118 |
| Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes al inicio del estudio..... | 118 |
| Tabla 3. Puntuaciones medias de la escala de discapacidad de Kurtzke..... | 118 |
| Tabla 4. Tratamientos visita basal..... | 119 |
| Tabla 5. Motivos que provocaron el cambio de tratamiento..... | 120 |
| Tabla 6. Número y porcentaje de pacientes cumplidores e incumplidores en cada fase del estudio..... | 121 |
| Tabla 7. Porcentaje y número de pacientes en cada uno de los grupos en los que se pueden clasificar en función de su adherencia al inicio y al final del estudio (+12m)..... | 121 |
| Tabla 8. Respuestas a las cuatro preguntas del cuestionario Morisky-Green..... | 122 |
| Tabla 9. Puntuaciones medias para los subtotales del cuestionario MSQOL-54 en cada una de las visitas del estudio..... | 123 |
| Tabla 10. Puntuaciones medias de las 12 dimensiones que forman el cuestionario MSQOL-54 en cada una de las tres visitas del estudio..... | 126 |
| Tabla 11. Puntuación media de los dos ítems individuales que forman parte del cuestionario MSQOL-54 en cada una de las tres fases del estudio..... | 127 |
| Tabla 12. Valores medios de los subtotales salud física y salud mental en cada una de las visitas del estudio en función de la adherencia inicial de los pacientes.... | 130 |
| Tabla 13. Puntuación media de las 12 dimensiones del cuestionario MSQOL-54 para cada una de las visitas del estudio en función de la adherencia inicial de los pacientes..... | 135 |
| Tabla 14. Puntuación media de los dos ítems individuales que forman parte del cuestionario MSQOL-54 en cada una de las tres fases del estudio en función de la adherencia inicial del paciente..... | 141 |

| | |
|---|-----|
| Tabla 15. Puntuaciones medias obtenidas en el cuestionario TSQM \pm Desviación estándar para cada una de las tres visitas del estudio..... | 144 |
| Tabla 16. Puntuación media de las 4 dimensiones del cuestionario TSQM para cada una de las visitas del estudio en función de la adherencia inicial de los pacientes. | 147 |
| Tabla 17. Puntuación media de las subescalas del cuestionario MFIS..... | 154 |
| Tabla 18: Puntuaciones medias del cuestionario de fatiga MFIS para cada una de las visitas del estudio, en función de la adherencia inicial del paciente..... | 157 |
| Tabla 19. Puntuación media de cada una de las subescalas del cuestionario MFIS en función de la adherencia en la visita basal..... | 158 |

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Antecedentes: La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica, desmielinizante y degenerativa del sistema nervioso central con base inmunitaria. La falta de cumplimiento de las terapias farmacológicas por parte de los pacientes con EM implica un mayor riesgo de progresión de la discapacidad con los consiguientes problemas de salud asociados.

Objetivos: Evaluar si el cambio en la vía de administración del tratamiento se encuentra relacionado con la adherencia al mismo y determinar si se produce una modificación en la calidad de vida, la satisfacción del tratamiento y la fatiga de los pacientes con EM tras cambiar de tratamiento de administración por vía parenteral a otro de administración vía oral.

Métodos: Se seleccionaron los pacientes con EM recurrente-remitente, mayores de 18 años de edad y que solían recibir tratamiento inmunomodulador inyectable, pero iban a cambiar a tratamiento de administración oral en seguimiento en la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) (Murcia). Los datos clínicos de los pacientes se recopilaron al inicio en la visita basal y posteriormente en las visitas 2 y 3 (visitas de seguimiento), que tuvieron lugar a los 3 y 12 meses tras el cambio de medicación respectivamente, entre enero de 2016 y enero de 2019. Se midió la adherencia, calidad de vida, satisfacción con el tratamiento y fatiga. Esta información se solicitó a los pacientes a través de cuestionarios: Cuestionario de adherencia a la medicación (Morisky-Green), Instrumento de Calidad de Vida para Esclerosis Múltiple (MSQOL-54), Cuestionario de Satisfacción con la Medicación (TSQM) y Escala de Impacto de Fatiga Modificada (MFIS).

Resultados: Inicialmente se seleccionaron 90 pacientes. De estos, finalmente 73 pacientes cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. El 67,1% fueron mujeres y el 32,9% hombres. Se observó que el 17% de los pacientes no adherentes al inicio mejoró su adherencia a los tres meses y un total de un 21,8% al año del cambio de tratamiento, quedando finalmente con un 72,5% de pacientes adherentes al final del estudio. En los subtotales Salud mental y Salud

física del cuestionario de calidad de vida, se observó un aumento significativo entre la puntuación en la visita basal y las dos visitas de seguimiento ($p=0.00$) para ambos subtotales, llegando a un aumento de más de 6 puntos en la puntuación media en el caso de salud física y de más de 10 puntos en el caso de salud mental. Específicamente, esta mejora de la calidad de vida se dio de forma significativa en aquellos pacientes que empezaron el estudio como no adherentes ($p=0.001$). El aumento total de la puntuación media para pacientes no adherentes al inicio, fue de 14.31 puntos, mientras que en el caso de los adherentes fue de 4.72. En cuanto a la satisfacción con el tratamiento, se produjo un aumento estadísticamente significativo entre la visita basal y las dos visitas de seguimiento ($p=0.00$ en todas las subescalas), llegando a un aumento en la puntuación media de más de 30 puntos en la dimensión “conveniencia”. El grupo de pacientes no adherentes protagonizó un mayor aumento de la puntuación, llegando hasta 35 puntos en el caso de la misma dimensión. Siguiendo la tendencia de las variables anteriores, en el caso de la Fatiga, también se produjo una mejora de la puntuación de hasta 7 puntos al final del estudio ($p=0,00$). También en este caso la variación en el grupo de los pacientes no adherentes al inicio fue mayor, de hasta 11 puntos.

Conclusiones: El cambio de tratamiento a fármacos de administración oral se asoció a una mejora de la adherencia al mismo. En general, todas las variables estudiadas (calidad de vida, satisfacción con la medicación y fatiga) mejoraron tras el cambio de vía de administración. Además, al estudiar dichas variables en función de la adherencia inicial al estudio, se obtuvo que en aquellos pacientes no adherentes al inicio se produjo una mejora significativa de todas ellas tras el cambio de tratamiento y el consiguiente aumento de la adherencia.

Abreviaturas: Esclerosis Múltiple (EM), Cuestionario de Calidad de Vida de la Esclerosis Múltiple (MSQOL-54), Cuestionario de Satisfacción para Medicamentos (TSQM), Escala de Impacto de Fatiga Modificada (MFIS).

Palabras clave: Esclerosis múltiple, adherencia, calidad de vida, satisfacción con el tratamiento, fatiga.

ABSTRACT AND KEYWORDS

Background: Multiple Sclerosis (MS) is a chronic, demyelinating and degenerative disease of the central nervous system with an immune base. Lack of adherence to pharmacological therapies by MS patients implies an increased risk of disability progression with associated health problems.

Objectives: To assess whether the change in the route of administration of the treatment is related to adherence and to determine if there is a change in the quality of life, the satisfaction of the treatment and fatigue of the MS patients after changing treatment from parenteral administration to another from oral administration.

Methods: Patients with relapsing-remitting MS, over 18 years of age and who used to receive injectable immunomodulatory treatment, but were going to switch to orally administered treatment at the Multiple Sclerosis Unit of Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) (Murcia). Patients' clinical information was collected at baseline and visits 2 and 3 (follow-up visits), which occurred at 3 and 12 months after medication change, respectively, between January 2016 and January 2019. Adherence, quality of life, satisfaction with treatment and fatigue were evaluated. This information was requested from patients through questionnaires: Medication Adherence Questionnaire (Morisky-Green), Quality of Life Instrument for Multiple Sclerosis (MSQOL-54), Medication Satisfaction Questionnaire (TSQM) and Scale of Modified Fatigue Impact (MFIS).

Results: Initially, 90 patients were selected. 73 patients finally met all the inclusion criteria and none of the exclusion criteria. 67.1% were women and 32.9% men. It was observed that 17% of the non-adherent patients at the beginning improved their adherence after three months and a total of 21.8% one year after the change of treatment, finally remaining with 72.5% of adherent patients at the end of the study. In the Mental Health and Physical Health subtotals of the quality of life questionnaire, a significant increase was observed between the score at the baseline visit and the two follow-up visits ($p = 0.00$) for both subtotals, reaching an increase of more than 6 points in the average score in the case of physical health and more than 10 points in the case of mental health. Specifically, this im-

provement in quality of life occurred significantly in those patients who started the study as non-adherent ($p = 0.001$). The total increase in the mean score for non-adherent patients at baseline was 14.31 points, while in the case of adherents it was 4.72. Regarding treatment satisfaction, there was a statistically significant increase between the baseline visit and the two follow-up visits ($p = 0.00$ in all subscales), reaching an increase in the mean score of more than 30 points in the dimension "convenience". The group of non-adherent patients led to a greater increase in the score, reaching up to 35 points in the case of the same dimension. Following the trend of the previous variables, in the case of Fatigue, there was also an improvement in the score of up to 7 points at the end of the study ($p=0.00$). Also in this case, the variation in the group of patients who did not adhere at baseline was greater, up to 11 points.

Conclusions: The change of treatment to orally administered drugs was associated with an improvement in adherence. In general, all the variables studied (quality of life, satisfaction with the medication and fatigue) improved after the change of route of administration. Furthermore, when studying these variables based on the initial adherence to the study, it was found that in those patients who did not adhere at the beginning there was a significant improvement in all of them after the change of treatment and the consequent increase in adherence.

Abbreviations: Multiple Sclerosis (MS), Multiple Sclerosis Quality of Life Questionnaire (MSQOL-54), Medication Satisfaction Questionnaire (TSQM), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS).

Key words: Multiple sclerosis, adherence, quality of life, satisfaction with treatment, fatigue.

CAPÍTULO I

OBJETIVOS

CAPÍTULO I | OBJETIVOS

1.1 Objetivo principal

- Valorar el grado de adherencia al tratamiento de pacientes con Esclerosis Múltiple antes y después del cambio de vía de administración de parenteral a oral.

1.2 Objetivos secundarios

- Determinar si la vía de administración del tratamiento y la adherencia al mismo está relacionada con:
 - o La satisfacción con la medicación
 - o La calidad de vida de los pacientes
 - o El grado de fatiga que presentan los pacientes
- Analizar la relación entre adherencia, fatiga, calidad de vida y satisfacción con la medicación.
- Proponer, en caso necesario, medidas para mejorar la adherencia.

CAPÍTULO II
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

CAPÍTULO II | ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

2.1 ESCLEROSIS MÚLTIPLE. ASPECTOS GENERALES

La Esclerosis Múltiple (EM) es una patología neurológica compleja, de carácter crónico, progresiva, autoinmune y desmielinizante, que lleva a la inflamación y daño de la mielina que rodea los axones neuronales, provocando la aparición de lesiones en el cerebro y la médula espinal. Estas lesiones se caracterizan por ser áreas de desmielinización, muerte axonal y gliosis, y afectan a la sustancia blanca y a la sustancia gris. Se trata de la principal causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes (1).

La EM es considerada la enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) más frecuente y el número de pacientes que la padecen ha aumentado notablemente en los últimos años (2). En un principio se consideró que esta patología solo afectaba a la sustancia blanca (SB), pero en los últimos años se ha observado que también afecta a la sustancia gris (SG) e incluso que este daño se produce en fases tempranas de la enfermedad (3,4).

Se trata de una patología que presenta sintomatología variada, con signos y síntomas neurológicos que son consecuencia de las lesiones estructurales y alteraciones funcionales provocadas por la propia enfermedad. Algunos de los síntomas más frecuentes son: pérdida de equilibrio, debilidad, problemas de visión, pérdida de sensibilidad, alteraciones motoras, espasticidad etc. La localización de las lesiones, así como su intensidad y extensión, influirán en su presentación clínica (5).

La evolución clínica de la enfermedad es variable. Normalmente comienza en adultos jóvenes durante la segunda o tercera década de la vida, lo que la diferencia de otras enfermedades neurológicas.

La EM se encuentra distribuida por todo el planeta, aunque actualmente existen importantes desigualdades a nivel global tanto en la distribución de la enfermedad como en la disponibilidad y el acceso a tratamiento (2).

2.1.1 Historia y epidemiología

Las primeras descripciones de la enfermedad fueron realizadas por Jean Cruveilhier (1791-1874), Robert Hooper (1773-1835) y Robert Carswell (1793-1857), pero fue el neurólogo francés Jean-Martin Charcot, quien en 1868 describió por primera vez la relación entre los síntomas que observaba en los pacientes con temblor prolongado, y los hallazgos durante el posterior estudio del cerebro y la médula espinal cuando estos pacientes morían. Describió zonas cicatrizales en la sustancia blanca cerebral a las que llamó placas de desmielinización (Figura 1), lo que llevó a que la enfermedad se denominara como “esclerosis en placas” hasta mediados del siglo XX, cuando comenzó a llamarse “esclerosis múltiple” (6,7).

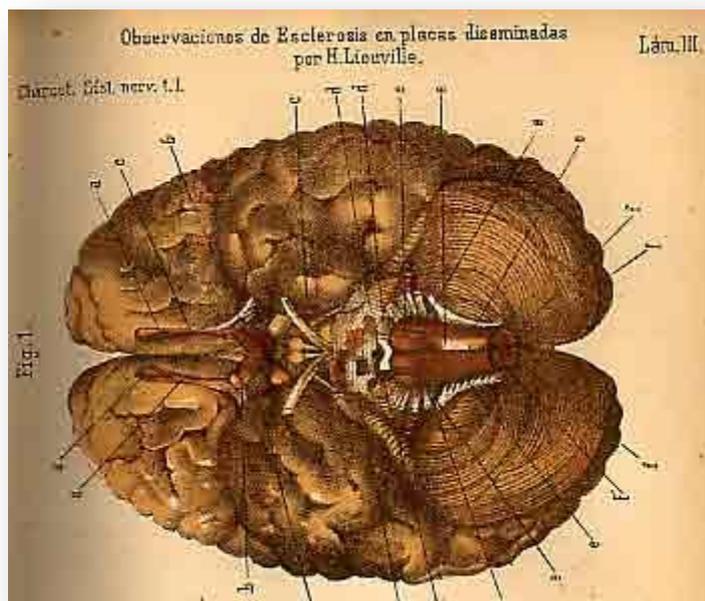


Figura 1. Lámina en la que se muestran las lesiones que la esclerosis en placas produce en el encéfalo. Tomada de la obra de Charcot, Lecciones sobre las enfermedades del sistema nervioso (1898), vol. 1, p. 240 (7).

Los primeros estudios epidemiológicos detectaron una distribución geográfica irregular, de forma que la incidencia de EM es mayor en las zonas del planeta cuanto

mayor es la latitud, especialmente entre los 40 y 60 grados, para volver a disminuir a partir de los 65 grados (2).

En estudios recientes se han mantenido estos hallazgos en cuanto a la relación de la latitud con la prevalencia de la EM, aunque se ha visto que puede haber excepciones importantes en áreas geográficamente próximas (8). Además, estas investigaciones clasifican las distintas zonas geográficas en función del riesgo. Se consideran zonas de alta prevalencia aquellas que presentan, al menos, 30 casos por cada 100.000 habitantes. Estas áreas de mayor prevalencia engloban el sur de Australia y Nueva Zelanda, sur de Canadá y norte de Estados Unidos (EEUU), y norte y centro de Europa. En los estudios realizados en los últimos años, la zona mediterránea de Europa queda en un área de riesgo elevado (9). Se considera que esta relación con la latitud, podría deberse a distintos factores ambientales, como la radiación ultravioleta (RUV) y el grado de exposición solar/Vitamina D, así como por diferencias raciales y genéticas (8).

La EM es más frecuente en personas caucásicas, aunque cuando afecta a personas de raza afroamericana, suele progresar con mayor rapidez (10).

En general, la prevalencia mundial de la EM (Figura 2) es aproximadamente de dos millones y medio de enfermos. En EEUU la prevalencia se ha estimado de 450/100.000 individuos, siendo de dos a tres veces más común en mujeres (10). La prevalencia en Europa es de 83/ 100.000 habitantes mientras que en España es de 36-55/100.000 habitantes (1).

Carreón-Guarnizo y cols. (11) encontraron que la prevalencia de esta patología en la Región de Murcia, donde se llevó a cabo el presente estudio, es de 88 casos/100.000 habitantes, lo que colocaría esta Comunidad Autónoma dentro de una zona de riesgo medio-alto. En este estudio epidemiológico, se observó un notable aumento de la prevalencia en el grupo de los 31-50 años, con más de 140 casos/100.000 habitantes para ambos sexos, y especialmente en el caso del sexo femenino, en el que se observó una cifra de 170 casos/100.000 habitantes. Estos hallazgos muestran una prevalencia en mujeres en esta franja de edad especialmente elevada, duplicando la prevalencia media calculada para la población general.

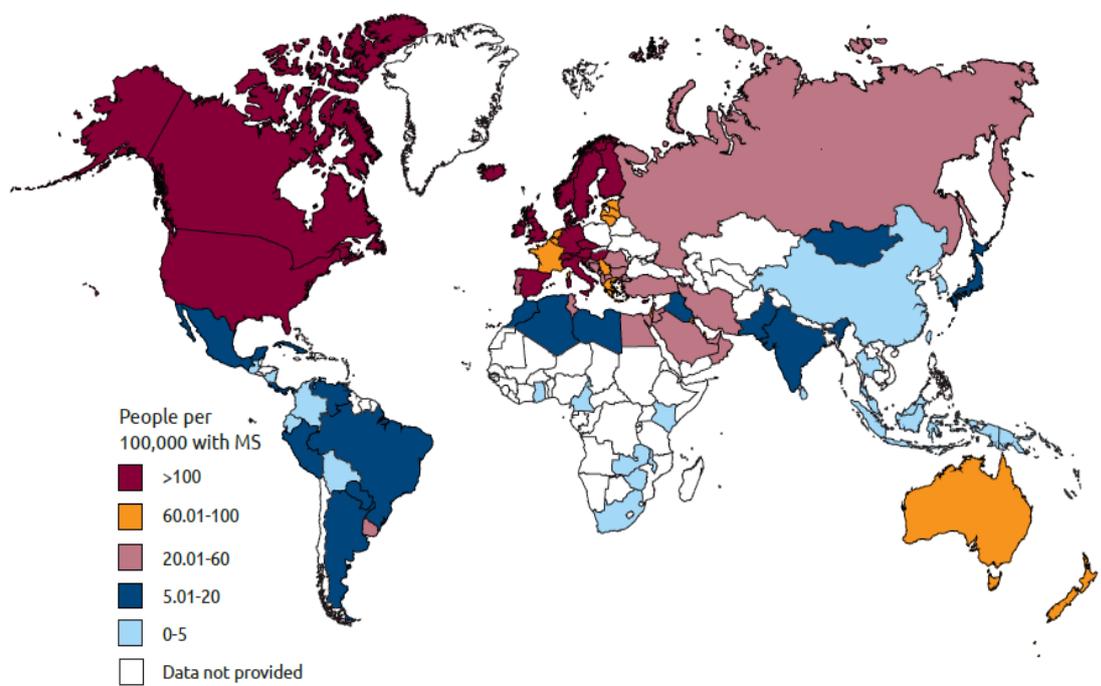


Figura 2: Distribución y prevalencia de la esclerosis múltiple a nivel mundial (2).

2 ETIOLOGIA

Aunque la etiología de la EM sigue siendo desconocida, se cree que existen determinados factores de riesgo que pueden actuar como desencadenante y activar la respuesta autoinmune en personas genéticamente predispuestas.

2.2.1 Factores genéticos

Existen numerosos hallazgos que apoyan la presencia de un componente genético en el desarrollo de la EM: Estudios familiares a lo largo de los años han aportado datos sobre el riesgo de presentar EM en función del grado de parentesco: En la población general, el riesgo de padecer EM es de aproximadamente 0.1-0.2%. En el caso de hijos con un progenitor afectado este riesgo aumenta hasta 3-5%. El riesgo en hermanos de pacientes de EM es de un 2-4%, mientras que si se trata de gemelos homocigóticos el riesgo de padecer la enfermedad es hasta de un 30% (11).

No existe una mutación genética directamente responsable de la aparición de la EM, y no es considerada una enfermedad hereditaria, pero en los últimos años se ha descubierto una fuerte relación entre numerosos genes y la EM, como los que codifican el complejo mayor de histocompatibilidad, que se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6. Concretamente, uno de los principales genes en estudio y que ha demostrado a lo largo de los años en diferentes trabajos una asociación más fuerte con la EM, es el alelo HLA-DRB1*15 (12).

En la actualidad existen más de 200 genes en estudio, muchos de ellos localizados en otros cromosomas sin ninguna relación con el sistema HLA. Algunos de ellos están implicados en la codificación de interleucinas y sus receptores, otros participan en la regulación de distintos procesos, como las vías metabólicas de la Vitamina D (13). Hasta la fecha, no se ha demostrado que la presencia de ningún alelo específico sea suficiente para el desarrollo de la EM, por lo que probablemente se trate de un fenómeno de origen poligénico.

2.2.2 Factores ambientales

En la actualidad, se considera que los factores ambientales juegan un papel fundamental en el desarrollo de la EM. Como se ha mencionado anteriormente, se sabe que

la prevalencia de la enfermedad es diferente en función de la latitud e incluso en distintas regiones de un mismo país, por lo que el clima, la luz solar, u otros factores ambientales son considerados responsables de esta variación (14).

Esta teoría también se ve apoyada por los estudios migratorios, en los que se ha encontrado que estos factores ambientales que interaccionan con la susceptibilidad genética actuarían entre los 10 y los 15 años, y tendrían un periodo mínimo de exposición de dos años y un periodo de latencia de 18-19 años (15).

Es muy difícil establecer causalidad con cualquiera de los factores ambientales que hasta ahora se han relacionado con el desarrollo de EM, aunque los más estudiados son: Vitamina D, exposición solar, agentes infecciosos, tóxicos, animales, tabaco etc.

2.2.2.1 Vitamina D y radiación solar

Estos dos factores ya comenzaron a relacionarse con la EM en los años 70, y desde entonces su relación con la aparición de esta enfermedad ha sido muy estudiada (15,16). Actualmente, el déficit de vitamina D y la baja exposición a la radiación solar son considerados factores del riesgo.

En numerosos estudios se ha observado que la exposición frecuente a la luz solar, especialmente la exposición de la madre durante embarazo ,y durante la infancia y adolescencia, constituye un factor protector frente a la EM (17–19), ya que la vitamina D puede ejercer una acción protectora mediante la regulación del sistema inmune y la modulación de interleucinas (20).

De esta manera, se observó que el mes de nacimiento tiene un efecto significativo en el riesgo de desarrollar EM, teniendo los nacidos en otoño menor riesgo, frente a los nacidos en primavera, cuyas madres tuvieron una menor exposición solar durante el embarazo y con ello una menor exposición a la vitamina D (21). De la misma forma, la mayor prevalencia de EM en latitudes más altas, podría estar relacionada con el menor número de horas de luz solar al año y su relación con la vitamina D.

El mecanismo por el que la vitamina D puede suponer un factor protector frente a EM se basa en que puede inhibir la proliferación de linfocitos T CD4+, favorece la actividad de las células T reguladoras (22), inhibe la producción de citocinas proinflamatorias de tipo Th1 como INF- γ , IL-2 e IL-12 y potencia la fagocitosis mediada por monocitos y macrófagos (23).

2.2.3 Agentes infecciosos

Desde hace más de 100 años, se han estudiado numerosos agentes infecciosos como participantes en el desarrollo de la EM, aunque cabe destacar la dificultad de establecer una relación causal ya que la presencia o no del agente infeccioso en el momento del estudio no implica que no participase en el momento en el que se puso en marcha la cascada autoinmune necesaria para el desarrollo de la EM (24).

Los virus que presentan mayor posibilidad de estar relacionados con la EM son los herpesvirus, principalmente el virus de Epstein-Barr (VEB) y el herpes virus humano 6 (HHV6). En los últimos años, numerosos estudios han encontrado niveles más elevados de anticuerpos frente al VEB en personas que desarrollaron EM frente a las que no lo hicieron, por tanto, en aquellas personas que padecieron mononucleosis o infección asintomática por VEB existe un mayor riesgo de desarrollar EM (25–28).

Aunque no se conoce exactamente el mecanismo por el que el VEB está implicado en la etiología de la enfermedad, algunos estudios proponen que podría desencadenar una respuesta autoinmune frente a diferentes estructuras de la mielina por medio de un mecanismo de mimetismo molecular (29).

Además, cabe destacar que los niveles de vitamina D se consideran un factor de protección frente a numerosas infecciones, e incluso se ha propuesto que un metabolito de la Vitamina D, 1,25-dihidroxitamina D, que induce la producción de catelicidina humana (IL-37), puede actuar como factor de protección frente a enfermedades respiratorias y VEB. Se encontró una asociación entre los meses del año en los que los niveles de Vitamina D eran más bajos y un aumento de dichas patologías infecciosas (30). Por ello, se considera que el efecto del VEB en el riesgo de sufrir EM puede verse influenciado por el nivel de vitamina D (31).

2.2.4 Tabaco

Desde hace ya algunos años el tabaco se ha considerado otro factor de riesgo para el desarrollo de EM. Un metaanálisis realizado por Ramagopalan y cols. (32) concluyó que el tabaquismo aumentó el riesgo de padecer EM en hombres. Arruti y cols. (33) afirman tras otro metaanálisis que el tabaquismo aumenta significativamente el riesgo de desarrollar EM como un factor de riesgo independiente, con un Odds Ratio de aproxi-

madamente 1.5. Aunque no está claro el mecanismo por el que este hecho tiene lugar, se cree que se debe a una autoreactivación de células T contra el SNC a nivel pulmonar (34).

2.2.4 Otros factores

Existen otros factores para los que también hay evidencia de su asociación con la EM. La obesidad ha sido relacionada con la EM, debido a que supone un estado proinflamatorio crónico que provoca que en el tejido adiposo se liberen de manera aumentada adipocinas proinflamatorias (34). El consumo de sal, el nivel educativo e incluso la “Teoría de la higiene” también se han relacionado con el desarrollo de la EM, aunque con evidencias poco claras o contradictorias.

2.3 PATOGENIA Y ANATOMIA PATOLOGICA

Aunque aún de origen incierto, se sabe que la EM es una patología de carácter inmunológico. En general, se acepta que la predisposición genética, junto con diversos factores ambientales, infecciosos u otros, llevan al desarrollo de una respuesta inmune mediada por células T, en la que se forman células T anómalas autoreactivas, que se activan en zonas periféricas y se trasladan a continuación al SNC donde tendrá lugar la respuesta inmunológica inflamatoria mediada por linfocitos T helper-1 (Th1) que producirá daños en la mielina.

El paso de los linfocitos T activados a través de la barrera hematoencefálica (BHE) tiene lugar mediante la expresión de moléculas de adhesión en su superficie, junto con el aumento de expresión de moléculas de adhesión endotelial intracelular (ICAM-1) y vascular (VCAM-1). Los enlaces débiles entre los ligandos linfocitarios y selectinas del endotelio, permiten que los linfocitos T rueden sobre la pared vascular hasta que se produce la adhesión del linfocito a la pared del endotelio, mediante la unión de las alfa-integrinas linfocitarias (VLA-4) a sus ligandos endoteliales (ICAM-1 y VCAM-1). Posteriormente, los linfocitos atravesarán la BHE, pasando a través del endotelio o bien de las uniones celulares (35).

Cuando el linfocito T ya se encuentra en el SNC tiene lugar la presentación de antígenos por células que expresen HLA-II y las moléculas coestimuladoras (macrófagos o microglía). Así, los linfocitos Th1 se activarán produciendo citocinas proinflamatorias y

quimiocinas, que provocarán la proliferación clonal de las células T y además atraerán a los macrófagos y microglía, activándolos también y desencadenando el proceso inflamatorio y liberando también citocinas proinflamatorias. Habitualmente, en este contexto los linfocitos T helper-2 (Th2) liberan citocinas antiinflamatorias, pero favorecen la proliferación de células B y la producción de anticuerpos (35,36).

Tanto la puesta en marcha del proceso inflamatorio por parte de las células Th1, como la participación de la inmunidad humoral mediada por células Th2, constituyen los mecanismos por los que se producirá el daño neuronal que lleva a la destrucción de la mielina y a la muerte neuronal (Figura 3) (37).

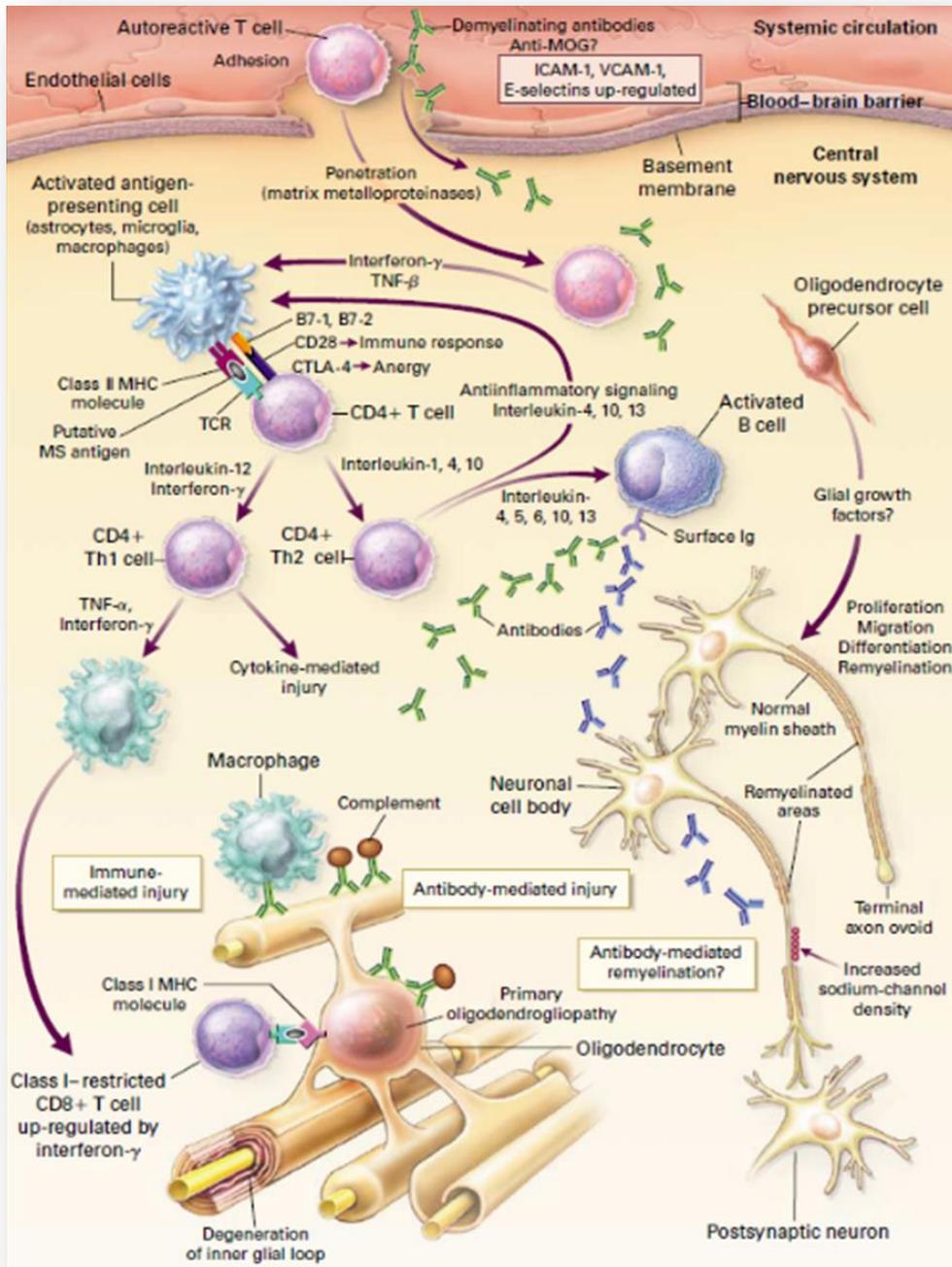


Figura 3. Resumen del proceso patológico de la EM (37).

2.3.1 Daño axonal

El daño axonal es el responsable de la muerte neuronal y con ello de la discapacidad neurológica. La propia expansión clonal, los anticuerpos, células T CD4+ y CD8+ ejercen una citotoxicidad que lleva a este deterioro (38). Además, estos procesos favorecen la activación de la microglía local y la atracción de macrófagos, con la consiguiente secreción de óxido nítrico, metaloproteasas y citoquinas (39) que a concentraciones bajas provocan bloqueos funcionales de la conducción, pero en concentraciones elevadas lesionan irreversiblemente el axón (40).

La alteración de la permeabilidad de la membrana del axón provoca un trastorno del flujo de iones, que acabará con un incremento del calcio en la zona, lo que lleva a la degradación del citoesqueleto y la desintegración del axón (41).

La destrucción axonal propia de la EM sucede en dos etapas diferentes. Inicialmente, en el contexto de un proceso agudo de inflamación y desmielinización por la presencia de mediadores inflamatorios. Durante este periodo, que dura días o semanas, se daña una gran cantidad de axones (42).

Aunque algunos trabajos han correlacionado la intensidad de la inflamación en la lesión activa con el grado de daño axonal (43) otros defienden cierta independencia entre ambos procesos (44,45).

Por otro lado, ocurriría también un daño axonal de forma silenciosa, mediante un proceso lento, independiente de la inflamación aguda, en placas ya inactivas mediante degeneración walleriana (42,46) que sería el responsable de la aparición de la discapacidad progresiva.

Tradicionalmente, se consideraba que el daño axonal era consecuencia del proceso de desmielinización y se producía en fases avanzadas de la enfermedad, pero en los últimos años varios estudios han demostrado que ya en la sustancia blanca aparentemente normal de pacientes con EM existe daño axonal desde etapas precoces de la enfermedad, incluso en pacientes con baja carga lesional y sin discapacidad significativa. Estos hallazgos confirman que la neurodegeneración en EM no solo es debida a la inflamación y consolidan la teoría de la existencia de un proceso neurodegenerativo primario cuya relación con la inflamación aún no está claro (43,47,48).

2.3.2 Anatomía patológica y desmielinización

En la EM, la característica patológica por excelencia es la aparición de múltiples lesiones focales o placas desmielinizantes en la sustancia blanca (SB) que se distribuyen por todo el SNC. Estas placas se caracterizan por una pérdida de mielina junto con daño axonal de grado variable, y presentan predilección por el cerebelo, nervio óptico, sustancia blanca periventricular, tronco del encéfalo y médula espinal.

En los últimos años, gracias a estudios de anatomía patológica, se ha encontrado que estas placas de desmielinización no solo afectan a la SB, sino que también aparecen en la sustancia gris (SG). Además, las lesiones en la SG parecen mostrar mayor correlación con el grado de discapacidad que las de la SB (49). La desmielinización cortical puede ser muy intensa y puede ser independiente de la que se produce en la SB. Esta afectación de la SG podría explicar la disociación observada entre marcadores clínicos de inflamación aguda y la progresión de la discapacidad (3).

Las placas de desmielinización se dividen en dos categorías, en función de la fase en la que se encuentra la enfermedad. Se trata de lesiones agudas, caracterizadas por la presencia de inflamación, o bien lesiones crónicas, en las que fundamentalmente se encuentra desmielinización, degeneración axonal y gliosis (50).

Las lesiones agudas muestran la presencia de bordes irregulares, gran infiltrado inflamatorio fundamentalmente compuesto por linfocitos T, linfocitos B, macrófagos y microglía activada. En el interior de estos macrófagos se encuentran restos de mielina que normalmente están relacionados con la desintegración de la vaina de mielina (50).

Las lesiones crónicas son el prototipo de lesión desmielinizante y afectan de forma predominante a la SB en diferentes localizaciones del SNC. Se caracterizan por ser zonas de destrucción de la mielina fuertemente limitadas y con pocas células, donde la densidad axonal a menudo se reduce notablemente. Aunque existe poca actividad antiinflamatoria, aún pueden existir distintos grados de inflamación, principalmente en la región perivascular (50). Este tipo de lesiones suelen aparecer en el nervio óptico, tronco encefálico, regiones periventriculares y médula espinal (51).

Los estudios llevados a cabo en los últimos años, han mostrado que el proceso de desmielinización no ocurre igual en todos los pacientes, y en base a hallazgos histopatológicos en las lesiones, se ha definido la existencia de cuatro patrones de desmielinización diferentes (52), aunque las lesiones en un mismo pacientes suelen ser bastante similares (Figura 4).

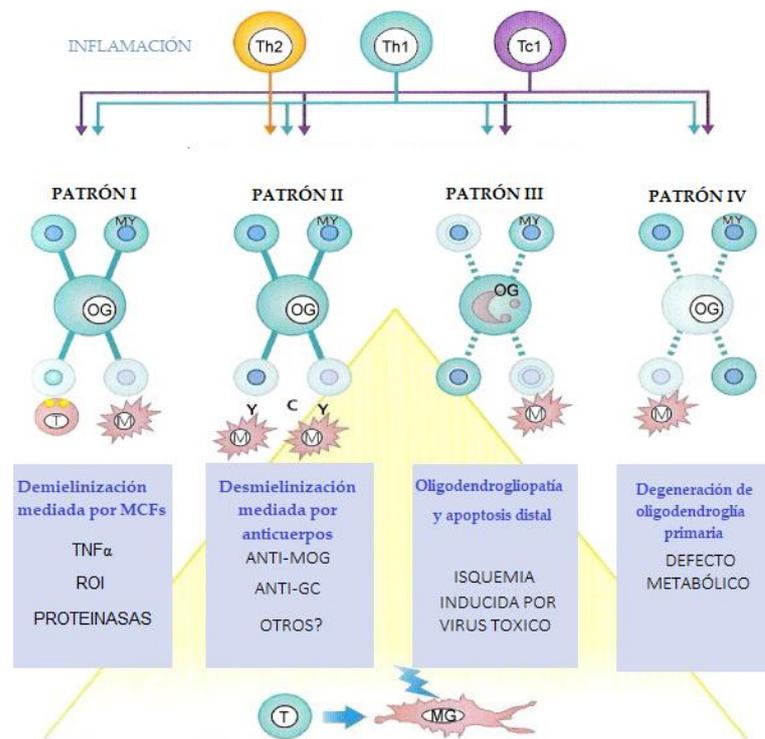


Figura 4. Patrones de desmielinización, adaptado de Lassman y cols. y Shivane y cols.(53,54).

- Patrón I: implica una desmielinización mediada por macrófagos. Sus productos tóxicos como $TNF\alpha$ (factor de necrosis tumoral) y especies reactivas de oxígeno provocan el daño a la mielina de forma directa.
- Patrón II: desmielinización asociada a macrófagos con depósito local de inmunoglobulinas y activación del complemento (desmielinización mediada por anticuerpos). Es el patrón más frecuente (35).

En estos dos patrones, aunque se produce una pérdida variable del número de oligodendrocitos en la zona activa de la lesión, se recuperan en el centro inactivo de las placas.

- Patrón III: destaca la muerte por apoptosis de los oligodendrocitos en el borde activo de la lesión (desmielinización asociada a oligodendropatía) (55).
- Patrón IV: Este patrón aparece en pacientes con curso clínico progresivo primario y destaca por presentar una oligodendropatía primaria de probable origen metabólico. Tiene lugar una destrucción de todas las proteínas mielínicas por igual (56).

2.4 CLÍNICA

Los síntomas de la EM son variables e impredecibles, lo que constituye una de sus características más representativas. Este hecho se debe a que, según la localización de las lesiones desmielinizantes, los síntomas y signos serán diferentes. Aunque es frecuente que estas lesiones aparezcan en zonas como el nervio óptico, cerebelo o médula, pueden aparecer en cualquier zona del SNC (57) (Figura 5).

La mielina es una sustancia rica en lípidos y proteínas producida por oligodendrocitos, que, entre otras funciones, aísla y protege al axón y ayuda a acelerar la conducción nerviosa (58). Por ello, la pérdida de mielina asociada a la EM es la causante de los síntomas iniciales, debido al enlentecimiento de la conducción nerviosa (58).

Los síntomas más frecuentes de la EM son sensitivos (40%), con parestesia e hipostesia principalmente; motores (39%), entre los que destacan la debilidad y la espasticidad; dolor (15%) y problemas cognitivos (10%)(2) (Figura 5). También es frecuente la aparición de problemas de visión por la afectación del nervio óptico, como diplopía y pérdida de visión, y alteraciones debidas a la afectación cerebelosa, como temblor, y problemas de coordinación. Además, pueden aparecer problemas urinarios y sexuales. Cada paciente presenta diferentes síntomas y estos pueden aparecer en distintos momentos de su enfermedad.

En el caso de la EM remitente recurrente, la mayoría de los pacientes presentan brotes o exacerbaciones de la enfermedad, donde se produce una disfunción neurológica reversible con aparición de nuevos síntomas o signos durante más de 24 horas, o se pro-

duce un empeoramiento importante de síntomas preexistentes que se encontraban estabilizados o ausentes durante más de 30 días. Estos brotes suelen remitir en un tiempo de 2 a 8 semanas, con una recuperación total, o parcial, donde quedarán algunas secuelas neurológicas.

Por otro lado, los pseudobrotes son exacerbaciones de los síntomas previos de la enfermedad desencadenados por diversos motivos. Pueden producirse en relación con procesos febriles, calor ambiental, esfuerzos físicos, alteraciones del metabolismo, ciclo menstrual, medicamentos, falta de sueño etc. Estos síntomas suelen ser de corta duración, horas o pocos días, y suelen desaparecer al eliminar el factor desencadenante (5).

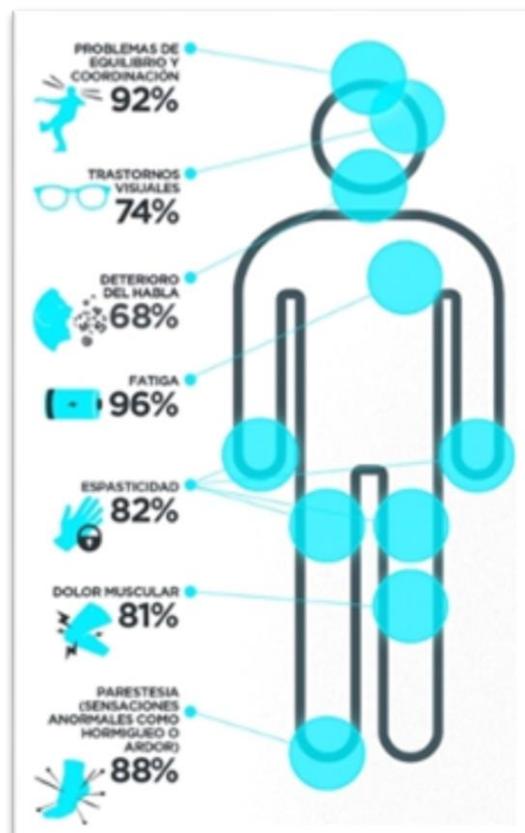


Figura 5: Principales síntomas de la EM (55).

2.4.1 Fenotipos clínicos

En 1996 se determinó por consenso la existencia de 4 subtipos o formas clínicas de EM (59). Esta clasificación se mantuvo en uso hasta el año 2014. Los subtipos eran (Figura 6):

- Esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR): se trata de el subtipo predominante. Se caracteriza por la aparición esporádica de brotes de intensidad y frecuencia variable, tras los cuales existe recuperación, pero con síntomas residuales de diferente magnitud. Esta forma es la que presenta el 85-90% de los pacientes, aunque muchos evolucionan a una forma secundaria progresiva.

- Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP): Esta forma representa un 10-15% de los casos (60) y se caracteriza por el curso progresivo desde el inicio de la enfermedad. Los pacientes pueden presentar periodos de estabilidad con menor discapacidad. En general, se produce un deterioro progresivo desde el inicio, sin los brotes característicos de otras formas de la enfermedad, y la edad de presentación es más tardía.

- Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP): Primero presenta una evolución en brotes (EMRR) para después adoptar un curso progresivo en el que produce un aumento de la discapacidad. En la fase progresiva predomina la neurodegeneración frente a la inflamación.

- Esclerosis múltiple progresiva recurrente (EMPR): Similar a la EMPP, presenta un curso progresivo en cuanto a la discapacidad desde el inicio de la enfermedad, aunque además puede presentar brotes ocasionales.

Desde el año 2013 existe un nuevo consenso (61) en el que se redefinieron los distintos fenotipos de la enfermedad y se introdujeron algunos cambios. En primer lugar, la clasificación de los distintos fenotipos se realizará fundamentalmente basándose en la presencia de actividad clínica y radiológica, y en la progresión de la enfermedad. Se mantuvieron los fenotipos de EMRR y EMSP, pero se suprimió el subtipo EMPR. Este subtipo ahora formará parte de EMPP, que se convierte en un espectro de formas progresivas con o sin actividad.

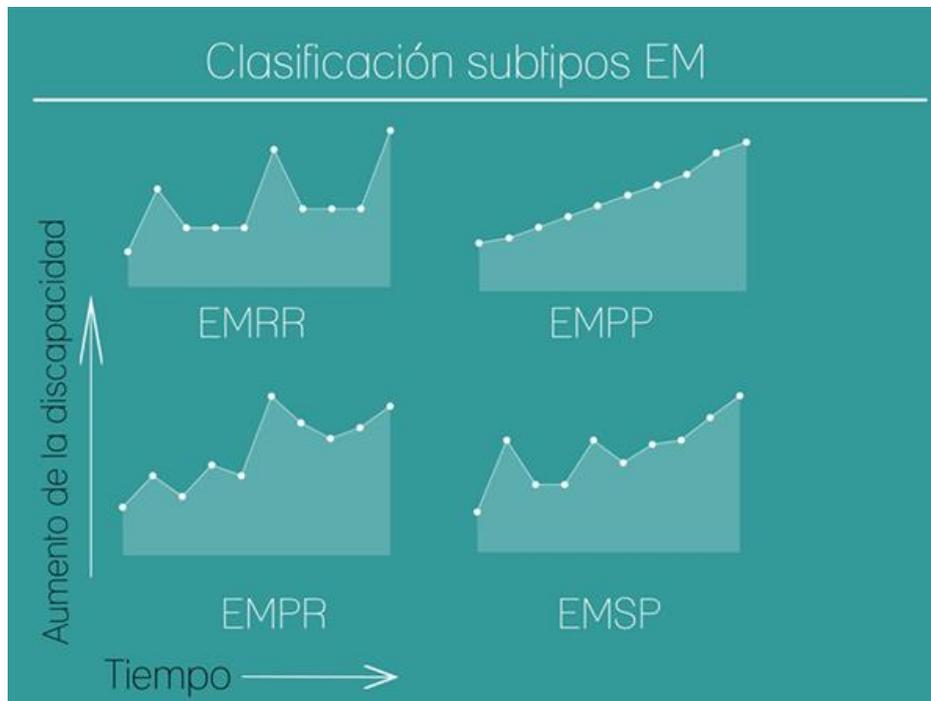


Figura 6: Subtipos de Esclerosis Múltiple. Adaptado de Lublin et al. 1996 (57).

Además, uno de los cambios más importantes, fue la introducción y descripción del síndrome clínico aislado (CIS), que se definió como el primer episodio clínico con características de desmielinización pero que no se puede diagnosticar como EM por falta de diseminación en el tiempo y/o espacio. Tras estos cambios, el CIS pasa a definirse como uno de los fenotipos de la EM.

Además, se definió el síndrome radiológico aislado (RIS), que consiste en la existencia de lesiones de características inflamatorio-desmielinizantes halladas de forma casual en una resonancia magnética (RM) sin presencia de síntomas o signos de enfermedad. El RIS no es considerado un fenotipo de la EM por ser inespecífico y por la mencionada ausencia de síntomas, aunque estos pacientes precisarán una vigilancia y revisiones futuras por la posibilidad de desarrollar EM.

Por otro lado, se extiende el concepto de enfermedad activa a la presencia de actividad en la RM, ya que anteriormente se encontraba restringido a la aparición de brotes. Además, este concepto de enfermedad activa se puede aplicar tanto a las formas progresivas como a las formas remitente-recurrentes.

De esta forma, la clasificación final será: CIS, EMRR, EMSP y EMPP activas o no, en función de la presencia de actividad clínica, radiológica o progresión.

2.4.2 Evaluación clínica

Debido a que no existe un instrumento universal y consensado para la evaluación clínica del paciente con EM, se han propuesto varias escalas y parámetros para la valoración de la disfunción neurológica de los pacientes y como marcadores de la evolución y actividad de la enfermedad.

- Tasa anualizada de brotes (TAB): Refleja el número de brotes que un paciente presenta al año y permite determinar la actividad inflamatoria de la enfermedad.

- Resonancia magnética: La aparición de nuevas lesiones captantes de gadolinio en T1 o la aparición de lesiones nuevas en T2 permiten también estimar la actividad de la EM y con ello realizar un seguimiento al paciente (62). En el caso de pacientes con EMRR se realiza una RM anual para su valoración y seguimiento (63).

- La escala más utilizada para cuantificar la progresión de la discapacidad es la Escala ampliada del grado de discapacidad o Escala de Kurtzke (EDSS, del inglés *Expanded Disability Status Scale*) (64) (Anexo 1). Es una herramienta sencilla que permite asignar un valor cuantitativo numérico al grado de discapacidad o deterioro neurológico del paciente. Así, esta escala puntúa en un rango de 0 a 10 puntos el estado de discapacidad del paciente, donde 0 equivale a ausencia de signos y síntomas y 10 es la muerte por EM. Los intervalos son de 0.5 puntos y para obtener la puntuación final se valoran cuantitativamente siete sistemas funcionales: piramidal, cerebelo, troncoencéfalo, sistema sensitivo, esfínteres, visión y estado mental. Es necesario que sea aplicada por especialistas en neurología entrenados en el uso de la escala, con el fin de minimizar las posibles variaciones por parte del observador.

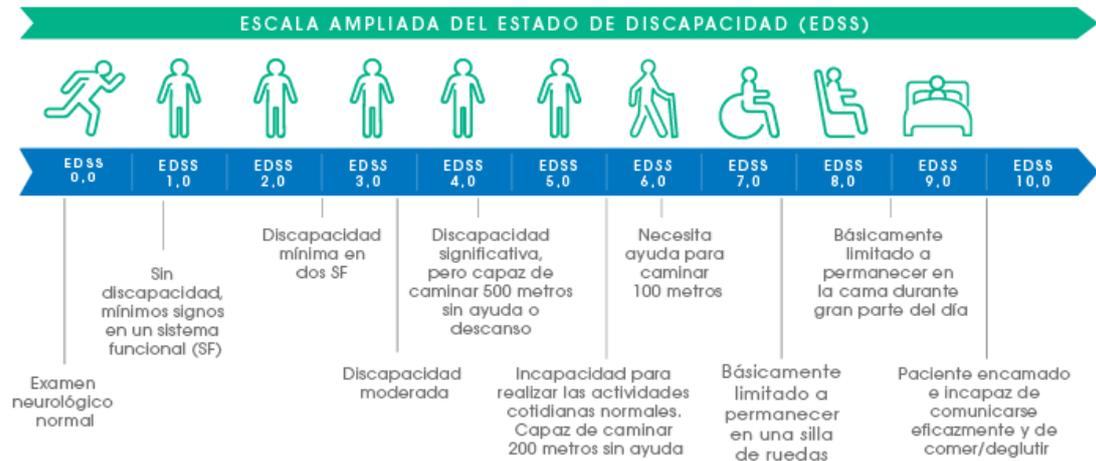


Figura 7: Representación visual de la escala EDSS (62).

2.5 DIAGNÓSTICO

En la actualidad no existe un síntoma, hallazgo clínico o de laboratorio que por sí mismo permita el diagnóstico definitivo de la EM. El diagnóstico consiste en la realización de una serie de pruebas que evalúan si el paciente cumple con los criterios establecidos y que permitan descartar otras posibles patologías desmielinizantes o con sintomatología similar. Es necesario la realización de una historia clínica completa y un examen neurológico y cuando las características clínicas son compatibles con EM, se confirma el diagnóstico mediante pruebas como resonancia magnética (RM) y análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR).

2.5.1 Criterios diagnósticos

Tradicionalmente, para el diagnóstico clínico de la EM era necesario tener en cuenta la existencia de criterios clínicos de diseminación espacial, es decir, presencia de síntomas y signos que indiquen la existencia de al menos dos lesiones diferentes en el SNC y, por otro lado, criterios de diseminación temporal, que implican la aparición de dos o más episodios de alteraciones neurológicas separados en el tiempo.

Los primeros criterios que se establecieron para el diagnóstico de la EM fueron los criterios de Poser, en 1983, que tenían en cuenta principalmente datos clínicos (65). En estos criterios se basaron posteriormente los criterios de McDonald (2001 y 2005) y las versiones más recientes, del año 2010 (63) y 2017 (66) (Anexo 3).

Los criterios de McDonald 2010 (63) se basan, al igual que los de Poser y sus versiones anteriores, en determinar la diseminación en el tiempo y en el espacio mediante RM, pero al contrario que las versiones anteriores, no necesitan una segunda RM para el diagnóstico ni la presencia de un segundo brote.

Actualmente, se encuentra vigente la actualización de los Criterios de McDonald publicada a finales del año 2017 y realizada por un panel de 30 expertos internacionales en EM (66). En esta versión se establecen unos nuevos criterios diagnósticos que permiten realizar recomendaciones basadas en la evidencia y que aceleran el proceso diagnóstico, disminuyendo así la incidencia de errores (67). Las novedades que aporta esta revisión son principalmente referentes al diagnóstico del CIS:

- **Bandas oligoclonales:** El hallazgo de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo permite que no sea necesario demostrar la diseminación de las lesiones en el tiempo.
- **Tipo de lesiones:** Tanto las lesiones sintomáticas como las asintomáticas captadas en la RM, pueden ser consideradas para la determinación de la diseminación en el tiempo o en el espacio, excepto en el caso de lesiones en el nervio óptico en pacientes con neuritis óptica.
- **Localización de las lesiones:** el comité de expertos ha añadido una zona más, la zona yuxtacortical, a las que ya se consideran zonas cerebrales independientes en cuanto a criterios de diseminación en el espacio.

En cuanto a los principios que se mantienen de versiones anteriores, destacan:

- La consideración de que ha de ser un clínico especialista en EM el que diagnostique la enfermedad, siempre apoyado por la información aportada por las técnicas de imagen entre otras.

- El diagnóstico de EM sigue requiriendo la diseminación de las lesiones en el SCN en el tiempo y en el espacio, aunque esta última revisión aporta validez a otros métodos para establecer el diagnóstico.
- Sigue siendo necesario, en el proceso de diagnóstico, descartar cualquier otra patología que pudiera explicar los síntomas que presenta el paciente.

2.5.2 Resonancia magnética

La RM es el método de elección para el diagnóstico de la EM, ya que es considerada la técnica más sensible para la detección de lesiones desmielinizantes en el SNC (62). Por ello, esta técnica es esencial también como marcador pronóstico, principalmente en fases iniciales de la enfermedad, en relación a futuras recurrencias clínicas y a la eficacia del tratamiento (62,68). Los nuevos criterios diagnósticos propuestos por McDonald y cols. dan gran relevancia a los hallazgos de los estudios de RM, ya que se admite la posibilidad de establecer el diagnóstico de EM en pacientes con un único episodio clínico cuando se demuestra por RM las lesiones desmielinizantes en el SNC diseminadas en espacio y tiempo (62). Además, el número de lesiones en una RM cerebral al inicio de un CIS, permite evaluar el riesgo que el paciente presenta a desarrollar un segundo ataque o EM clínicamente definida en el futuro (69).

En el caso de los pacientes con EM, la RM cerebral ponderada en secuencia T1, mejorada con gadolinio como contraste intravenoso, aporta información sobre la actividad, ya que destaca áreas de inflamación y desmielinización activa. Estas áreas son zonas de nuevas lesiones, o de lesiones ya existentes que se encuentran en crecimiento.

Por su tamaño, el gadolinio no atraviesa la BHE en condiciones normales, pero en caso de lesión inflamatoria, la BHE verá comprometida su impermeabilidad y el gadolinio la atravesará y destacará las zonas con actividad inflamatoria (69)

En secuencias ponderadas en T2 y densidad protónica (DP), se pueden observar las placas de desmielinización como lesiones hiperintensas. Estas imágenes aportan información sobre la carga lesional de la enfermedad. En el caso de las imágenes ponderadas en T1, las lesiones se observarán hipointensas.

Estas lesiones normalmente se observan en la zona periventricular, yuxtacortical, troncoencefálica o medular.

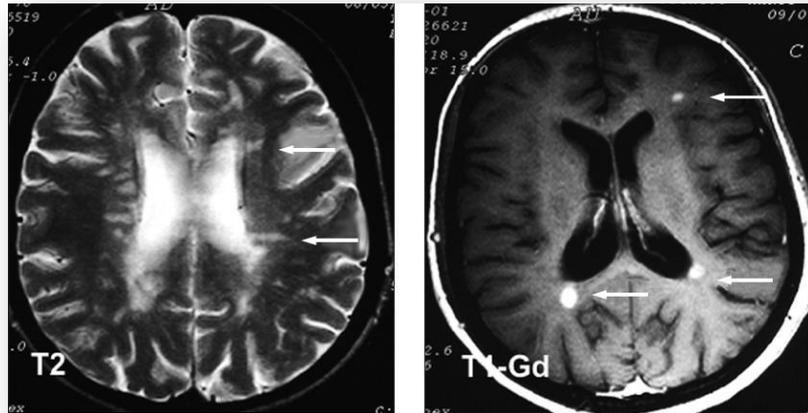


Figura 8: Resonancia magnética de cráneo (34). En la imagen potenciada en T2 se aprecian múltiples lesiones hiperintensas periventriculares. En la imagen potenciada en T1 con gadolinio se aprecian tres lesiones que captan el contraste, dos periventriculares y otra yuxtacortical.

2.5.3 Análisis del líquido cefalorraquídeo

Este análisis se realiza con el objetivo de determinar la síntesis intratecal de inmunoglobulina G (IgG) y la presencia de bandas oligoclonales (BOC). Las BOC se obtienen mediante técnicas de isoelectroenfoque e inmunodetección, y consiste en la detección de la presencia de IgG de igual peso molecular. La presencia de estos depósitos de anticuerpos en LCR y no en suero indica la síntesis activa de anticuerpos por clones de células B a nivel intratecal, por lo que informa de actividad inflamatoria en LCR.

2.6. TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

2.6.1 Tratamiento farmacológico

Los primeros fármacos que se aprobaron para el tratamiento de la EM fueron medicamentos con actividad inmunomoduladora. El primero de los fármacos aprobados fue el interferón beta 1b (Betaferón®), seguido de interferón beta 1a intramuscular (Avonex®), interferón beta 1a subcutáneo (Rebif®) y el acetato de glatirámico (Copaxone®). Más adelante se aprobó mitoxantrona (Novantrone®), y posteriormente se desarrolló el primer anticuerpo monoclonal, natalizumab (Tysabri®). Más tarde se introdujo Fingolimod (Gilenya®), el primero de los fármacos orales. Los últimos seis años han sido los más productivos en cuanto al número de fármacos autorizados, aprobándose en el año 2014 cuatro fármacos: dos nuevos medicamentos de administración vía oral: teriflunomida (Aubagio®) y dimetilfumarato (Tecfidera®), otro anticuerpo monoclonal, alemtuzumab (Lemtrada®) y también el interferón beta 1a pegilado (Plegridy®)(70). En el año 2016 se aprobó un nuevo anticuerpo monoclonal, daclizumab (Zinbryta®) y en 2018 un nuevo fármaco de administración oral, cladribina (Mavenclad®)(71) y un anticuerpo monoclonal, ocrelizumab (Ocrevus®).

También se han utilizado ampliamente en el pasado otros fármacos como azatioprina, ciclofosfamida e incluso autotrasplante de precursores hematopoyéticos. Estas estrategias están en desuso, pero se podrían plantear en el caso de pacientes con formas agresivas sin control (72). Es importante destacar que en la EM, la existencia de líneas terapéuticas no implica que los medicamentos de primera línea no puedan ser sustituidos por medicamentos de segunda línea cuando exista indicación clínica para ello (70).

2.6.2 Tratamiento del brote

Una vez detectada la presencia de un brote de la enfermedad, el régimen de tratamiento más extendido y aceptado es el uso de corticoides. La pauta recomendada es la administración de 1 gramo de metilprednisolona (MP) intravenosa disuelta en 250 ml de suero fisiológico 0.9% a pasar durante al menos una hora, durante tres a cinco días, con o sin tratamiento posterior vía oral a dosis descendente durante un periodo de 15 a 30 días. La MP ha de asociarse a protección gástrica. La MP mejora la resolución del brote, dis-

minuyendo la intensidad y el tiempo hasta su resolución, pero no está demostrado que influya en el pronóstico de la enfermedad a largo plazo (73).

Los efectos secundarios más habituales de tratamiento con MP y que pueden aparecer de forma inmediata son hiperglucemia, aumento de la presión arterial, enrojecimiento facial y sabor metálico durante la perfusión. Con el paso de las horas también podrán aparecer insomnio, cambios de humor, molestias gástricas. En algunos casos pueden producirse alteraciones psiquiátricas como psicosis aguda o alteraciones del ánimo (74).

La mayor parte de los brotes se resuelven espontáneamente o tras el tratamiento con corticoides. En caso de que la respuesta no sea la deseada, o cuando se trata de brotes de intensidad grave, con déficits neurológicos graves, el tratamiento con plasmaféresis ha demostrado ser efectivo (75). Cuando se producen estos brotes graves, hasta un 50% de los pacientes no responden al tratamiento con metilprednisolona iv, lo que puede llevar a un daño axonal irreversible y con ello a una discapacidad residual permanente cuya gravedad puede variar (75).

No está claro el mecanismo del proceso de plasmaféresis en cuanto a su papel en la resolución del brote, pero se sabe que se eliminan factores solubles proinflamatorios presentes en el plasma, citoquinas, así como IgG, IgA, IgM, C3 y fibrinógeno en suero, que en esta situación patológica atraviesan la BHE al encontrarla dañada, de forma que favorecen la inflamación y la desmielinización (76). La pauta de este tratamiento es de siete sesiones en días alternos, y la duración total varía en función de la respuesta y la tolerancia (5). La plasmaféresis está contraindicada en aquellos pacientes con problemas de coagulación o inestabilidad hemodinámica (73).

Antes de iniciar el tratamiento de un brote es importante diferenciarlo de un posible "pseudobrote". Estos últimos son exacerbaciones de los síntomas previos de la enfermedad producidas por diversos motivos. Pueden producirse en relación con procesos febriles, calor ambiental, esfuerzos físicos, alteraciones del metabolismo, ciclo menstrual, medicamentos, falta de sueño etc. Estos síntomas suelen ser de corta duración, horas o pocos días, y suelen desaparecer al eliminar el factor desencadenante (5).

No está establecido de forma generalizada cuándo se deben tratar los brotes y el momento de inicio del tratamiento, aunque lo habitual es que se traten los brotes con síntomas visuales, propioceptivos o motores (70).

Es importante tener presente que no todos los brotes deben tratarse por igual y que su tratamiento debe individualizarse en función de la gravedad de los síntomas y de las características del paciente.

2.6.3 Tratamiento modificador del curso de la enfermedad

Durante los últimos 25 años se han aprobado en la Unión Europea catorce fármacos modificadores del curso de la enfermedad (FAME). Estos fármacos tienen como meta la mejora de tres variables clínicas: disminución de la tasa de brotes, frenar la progresión de la discapacidad a largo plazo y disminuir en lo posible el acúmulo de lesiones en el SNC, obteniendo así un control clínico y de neuroimagen (72). Según el consenso para el tratamiento de la EM de la Sociedad Española de Neurología (SEN), la presencia de actividad es uno de los requisitos para el tratamiento (70), aunque no hay una definición universal de actividad, ya que se han utilizado distintos criterios en los ensayos clínicos más importantes .

Teniendo en cuenta la última clasificación de la EM (77) podría considerarse enfermedad activa cuando se detecta la presencia de brotes o lesiones de nueva aparición en una RM. Estos catorce fármacos (Figura 9) mejoran en mayor o menor grado las tres variables mencionadas, y de ello dependerá la indicación de un fármaco en los distintos subtipos de la enfermedad.

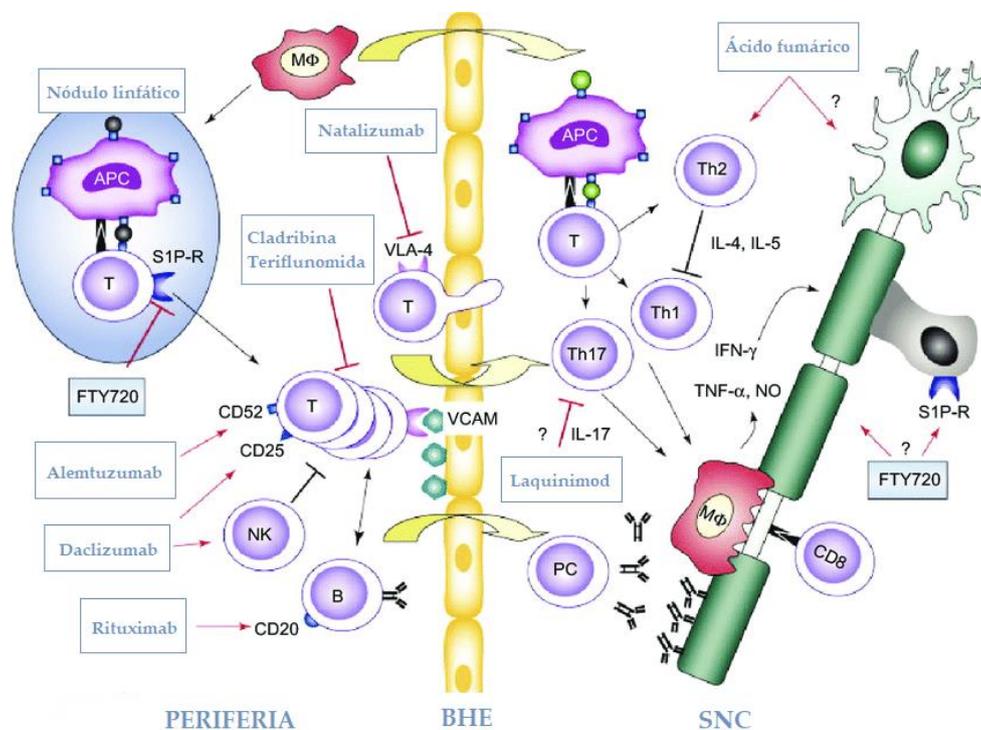


Figura 9. Mecanismo de acción de los fármacos para la EM más recientes. Adaptado de Barten y cols.(78). En los órganos linfoides de la periferia, las células T autorreactivas interactúan con las células B y células presentadoras de antígenos y tras la activación, estas células atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE). En el SNC, la reactivación de las células T autorreactivas conlleva la producción de citoquinas efectoras como IFN- γ , TNF- α e IL-17, la atracción de macrófagos y microglía, la producción de anticuerpos por parte de las células plasmáticas y ataque por parte de las células CD8 + T. En conjunto, estos mecanismos conducen a la desmielinización y a lesiones axonales. Las interacciones de las células inmunitarias se muestran con flechas negras, y la trasmigración sobre la BHE se muestra con flechas amarillas. Las flechas rojas indican interacciones terapéuticas con el objetivo de tipos específicos de células o moléculas, las líneas en forma de T en rojo indican el bloqueo de las vías o de los receptores. Los mecanismos hipotéticos no probados in vivo se representan con un signo de interrogación. Célula B (B), interleucina (IL), interferón- γ (INF- γ); célula *natural killer* (NK), óxido nítrico (NO); célula plasmática (PC); receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P-R), célula *T-helper* (Th), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y molécula de adhesión a las células vasculares-1 (VCAM).

2.6.4 Fármacos, mecanismos de acción y vías de administración

2.6.4.1 Interferón beta

El primer fármaco específico que se comercializó para el tratamiento de la EM fue el interferón beta 1 b (Betaferón®, Bayer HealthCare, Pharmaceuticals Inc., Montville, NJ) y poco después fueron comercializados el interferón beta 1 a intramuscular (Avonex®, Biogen Idec, Research Triangle Park, NC) y el interferón beta 1 a subcutáneo (Rebif®, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). Aunque no está del todo claro el mecanismo de acción de ambos interferones, estas terapias están establecidas como parte del tratamiento de la EM (79).

Actualmente está indicado para el tratamiento de pacientes:

- Que presentan un único episodio desmielinizante, con un proceso inflamatorio activo, si es lo suficientemente grave como para justificar un tratamiento con corticosteroides intravenosos, si se han excluido otros diagnósticos, y si se determina que hay un riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.
- Con esclerosis múltiple remitente-recidivante y dos o más recaídas en los dos últimos años.
- Con esclerosis múltiple secundaria progresiva que presentan enfermedad activa, demostrada por la aparición de recaídas.

Los interferones son un grupo de glucoproteínas endógenas producidas por células eucariotas en respuesta a situaciones de estrés como infecciones víricas o bien a la presencia de diversos inductores de origen biológico (80). El interferón beta se produce en varios tipos de células, incluidos los fibroblastos y macrófagos. Son citocinas que presentan numerosas propiedades inmunomoduladoras, antivirales y antiproliferativas (81).

El IFN beta 1b es una proteína no glicosilada, que se diferencia de la molécula endógena de IFN porque se ha sustituido el aminoácido cisteína por una serina en la posición 17 y se ha eliminado una metionina terminal, con el fin de estabilizar la molécula.

El IFN beta 1a presenta la misma secuencia de aminoácidos e igual peso molecular que el IFN beta humano endógeno y también se encuentra glicosilado. Se obtiene a partir de células de ovario de hámster chino (80).

No está totalmente identificado el mecanismo por el que el IFN beta es activo frente a la EM (Figura 10), aunque los mecanismos sugeridos hacen referencia a su capacidad inmunomoduladora para subsanar el desequilibrio en la actuación de linfocitos Th-1 y Th-2 (5,82).

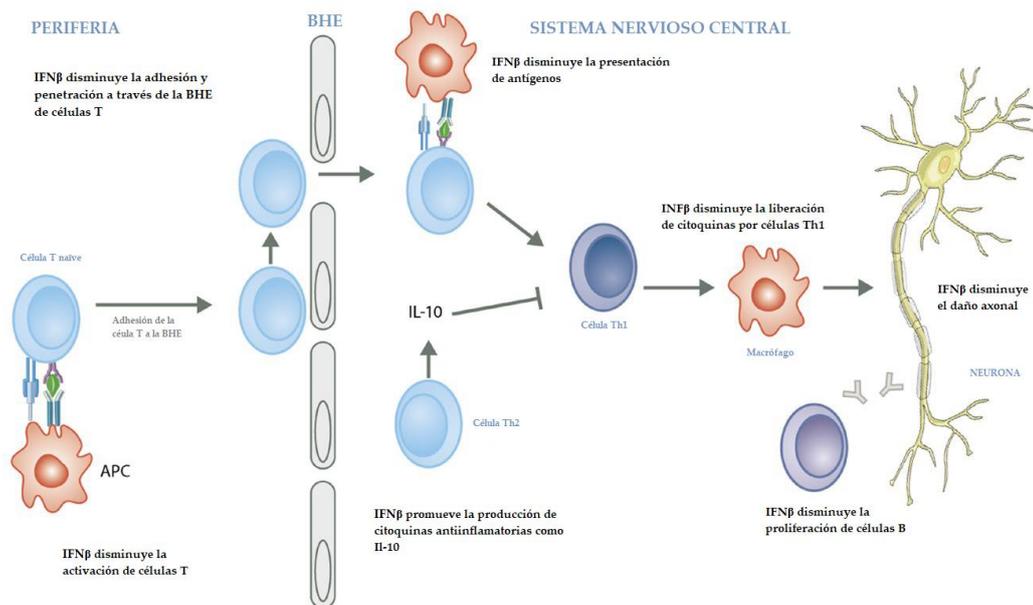


Figura 10. Mecanismo de acción de IFN beta en esclerosis múltiple. Adaptado de Madsen (83). El IFN beta se une a receptores específicos en la superficie de las células humanas. Esta unión desencadena una cascada de eventos intracelulares que lleva a la expresión de varios genes y a la producción de mediadores celulares.

El IFN beta:

1. Inhibe la proliferación de linfocitos T y reduce la producción de IFN gamma.
2. Inhibe la presentación del antígeno a los linfocitos T, con lo que evita su activación y posterior diferenciación en subtipos que lesionan selectivamente la mielina del SNC.
3. Afecta a la expresión de moléculas accesorias necesarias para la presentación de antígenos. Existen estudios en los que se aprecia una disminución de la expresión de citoquinas proinflamatorias y de VCAM-1, ICAM-1 y VLA-4.
4. Incrementa la función supresora de los linfocitos Th-2, y aumenta la secreción de las interleuquinas antiinflamatorias IL-4, IL-10 y TGF-beta.

5. Reduce la captación de gadolinio por parte de las lesiones activas de EM, lo que sugiere que inhibe la ruptura de la BHE, probablemente al actuar sobre la síntesis y expresión de diferentes moléculas: VCAM-1, ICAM-1 y metaloproteasas.

Debido al carácter proteico de la molécula del IFN, es capaz de estimular la producción de anticuerpos neutralizantes (Nabs) anti-IFN por parte del sistema inmunitario. Estos anticuerpos reducen la biodisponibilidad del IFN, lo que reducirá su eficacia clínica y radiológica. La tasa de aparición de Nabs dependerá del tipo de IFN, de la vía de administración y de la duración del tratamiento (7). La presencia de Nabs hace que disminuya la biodisponibilidad del interferón, reduciendo su eficacia. Por ello las guías de la European Federation of Neurological Societies (EFNS) recomiendan la realización de determinaciones seriadas entre los 6 y 24 meses desde el inicio de tratamiento y la interrupción del mismo en caso de obtención de títulos altos de anticuerpos durante un periodo de 6 meses (84).

Debido a que fue el primer fármaco modificador de la enfermedad (FAME) que se probó en Estados Unidos (1993) y en Europa (1995), existe numerosa bibliografía en la que se calcula que 1.3 millones de pacientes han estado expuestos al fármaco y gracias a ello se ha podido comprobar la seguridad y tolerabilidad del IFN-beta-1b (85).

Hartung y cols (86) analizaron recientemente los ensayos realizados a largo plazo en el tratamiento con EM. Destacan el estudio BENEFIT. Este estudio fue el ensayo pivotal Fase III se realizó en pacientes con CIS, de forma aleatorizada frente a placebo, doble ciego en el que se aleatorizó a los pacientes para recibir IFNb-1b 250 µg SC día o placebo, hasta el diagnóstico de EM clínicamente definida (EMCD) o hasta que se los había seguido durante 24 meses. Los 2 criterios de valoración primaria fueron el tiempo hasta la aparición de EMCD y el tiempo hasta la EM según criterios de McDonald. Tras dos años de estudio se ofreció tratamiento con Betaferón® a todos los participantes. El seguimiento continuó hasta 21 años. A los 11 años, se publicaron datos que sugieren que el tratamiento precoz del CIS con Betaferón® retrasó de forma significativa la conversión a EM hasta en un año. Se vio que dicho tratamiento ofreció beneficios persistentes a largo plazo, probablemente debido a un efecto temprano sobre la regulación inmune, o a una capacidad de compensación mejor conservada para reducir las consecuencias de los ataques inmunológicos. Observaron que después de 2 años, el tratamiento con IFNb-1b

disminuyó el desarrollo de enfermedad activa recurrente desde su aparición hasta el segundo nuevo evento cuando se compara con placebo (coeficiente de riesgo [HR] con IC del 95% 0,50; 0,36–0,70; $p < 0,001$). El riesgo de progresión a EM según criterios de McDonald se redujo en 46% en el transcurso de 2 años (HR 0,54; IC del 95% 0,43–0,67; $p < 0,001$). Tras 21 años de seguimiento, el 98.4% de los pacientes del estudio inicial fueron identificados y se midió la mortalidad por todas las causas como variable principal. Se observó una disminución del riesgo de muerte de un 46.8% en los pacientes, comparado con aquellos que recibieron inicialmente placebo ($P=0.0173$) (87).

Por otro lado, el estudio CHAMPS (88) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para determinar si las inyecciones IM semanales de IFN β -1a en pacientes con un primer evento desmielinizante y la evidencia por RM de desmielinización subclínica prevía reduciría la incidencia de EMCD. Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir o bien 30 μ g de IFN β -1a por semana por inyección IM o placebo. El criterio de valoración primaria previamente especificado fue el desarrollo de EMCD, y los hallazgos por RM fueron un criterio de valoración secundario previamente especificado. Durante los 3 años de seguimiento, las inyecciones IM semanales de 30 μ g de IFN β -1a redujeron significativamente el riesgo de desarrollar EMCD en alrededor de la mitad cuando se compara con placebo (proporción 0,56; intervalo de confianza del 95% [IC] 0,38 – 0,81; $p = 0,002$). Los pacientes que recibieron IFN β -1a presentaban significativamente menos lesiones por RM ponderadas en T2 y lesiones ponderadas en T1 potenciadas con gadolinio (Gd) ($p < 0,001$ para ambos grupos a los 18 meses). Un análisis de la rama del estudio tratada con placebo mostró que la presencia de 2 o más lesiones potenciadas con Gd en el escaneo inicial fue el mejor marcador predictivo del desarrollo de EMCD (88).

El *Controlled High-Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurologic Surveillance* (CHAMPIONS) fue un estudio abierto de 5 años de duración, como extensión del estudio CHAMPS (88). El análisis demostró que la probabilidad acumulativa de desarrollar EMCD fue significativamente más baja en el grupo de tratamiento que llevó pauta el IFN desde el inicio, cuando se compara con el grupo de tratamiento tardío (incidencia a los 5 años $36 \pm 9\%$ vs. $49 \pm 10\%$; $p = 0,03$). También se observó una menor proporción de pacientes con enfermedad activa con recaídas en el grupo de tratamiento intermedio a los 5 años (19%) cuando se compara con el grupo de tratamiento tardío (32%; $p = 0,04$). No se observó diferencia significativa entre los grupos de trata-

miento inmediato y tratamiento tardío en los puntajes de EDSS categóricos, y pocos pacientes en cualquiera de los grupos desarrollaron mayor discapacidad dentro de los 5 años (88).

Los efectos secundarios más frecuentes, y que pueden llegar a afectar a la calidad de vida del paciente (2), son las reacciones en el punto de inyección y los cuadros pseudogripales (13). Este síndrome pseudogripal es el efecto más importante en los primeros meses de tratamiento y aunque lo habitual es que con el tiempo se produzca una disminución de la intensidad, existen pacientes que lo presentan de forma crónica tras la inyección. Las reacciones en el punto de inyección aparecen tras la administración subcutánea pueden presentarse con distinta gravedad, desde un eritema hasta la necrosis cutánea (1). Por otro lado, al inicio del tratamiento se produce una elevación de las enzimas hepáticas que suele ser asintomática. En ocasiones, pueden producir trastornos hepáticos de mayor gravedad, síndrome nefrótico o alteraciones en el tiroides. A nivel analítico también pueden encontrarse alteraciones sanguíneas como leucopenia, trombopenia y anemia. Por todo ello es necesario un seguimiento frecuente de los pacientes en tratamiento con IFN que incluya un control analítico de dichos parámetros.

Inicialmente existieron sospechas de que la terapia con IFN beta pudiera causar un aumento en la incidencia de depresión, pero es necesario tener en cuenta que, dada la naturaleza de la EM y su carácter crónico y progresivo, la prevalencia estimada de depresión mayor en los pacientes es hasta de un 50% (16). En el ensayo PRISM no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Se comunicó un 28% de pacientes con depresión en el grupo placebo, un 21% en el grupo de pacientes que recibieron IFN beta 22 μ g y un 24% en pacientes que recibieron IFN beta 44 μ g (13).

2.6.4.2 Acetato de glatirámero

El acetato de glatirámero (AG) es el acetato de polipéptidos sintéticos que contiene cuatro aminoácidos (aa) obtenidos de forma natural: ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina (17). Es una mezcla compleja y heterogénea de polipéptidos, cuya longitud varía entre los 20 y los 200 aa, aunque con una media de 60 aa. Debido a la complejidad de su composición, no se pueden caracterizar en su totalidad los polipéptidos específicos (17).

Anteriormente conocido como copolímero-1, fue descubierto en un intento de generar antígenos que imitaran la proteína básica de la mielina (PBM). Se cree que esta proteína es uno de los autoantígenos en EM y la hipótesis de trabajo fue que AG induciría encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), que es el modelo animal más utilizado para EM. Sin embargo, aunque GA resultó ser inmunogénico, no desencadenó la encefalomiелitis, sino que pudo prevenir el desarrollo de esta encefalomiелitis mediada por PBM en varias especies (18). Este hallazgo llevó a la realización de estudios (19–21) que finalmente llevaron a su aprobación como tratamiento específico para la EM. Desde entonces, AG ha formado parte del tratamiento de la EM, debido sobre todo a las potenciales reacciones adversas graves de otros fármacos utilizados para esta misma indicación.

Tras la administración subcutánea de AG, una gran parte de la dosis administrada es hidrolizada localmente en el sitio de la inyección. El resto de AG llegará al sistema linfático y posteriormente a circulación sistémica en su forma inalterada o parcialmente hidrolizada.

El mecanismo de acción que aporta su actividad inmunomoduladora y neuroprotectora ha sido explicado en diferentes estudios (Figura 11) (84). El acetato de glatirámico actúa como un antígeno, que estimula la expansión clonal de células T mediante células presentadoras de antígenos. Además, la estimulación continuada con AG provoca que los linfocitos T cambien de un fenotipo Th₁ proinflamatorio a un fenotipo específico Th₂ antiinflamatorio, en el que los linfocitos específicos para AG, producirán citoquinas antiinflamatorias como las IL-4, -5, -10, -13 y -27 (18) y el factor neurotrófico BDNF (acrónimo de "*Brain Derived Neurotrophic Factor*" en inglés) implicado en supervivencia neuronal y crecimiento dendrítico (7).

Se considera también que la capacidad de las células Th₂ reactivas al AG de migrar a través de la BHE daría lugar a un fenómeno conocido como 'inhibición de proximidad' de la inflamación en el interior del SNC, es decir, las células Th₂ reactivas a AG segregarían citoquinas antiinflamatorias, y disminuirían la inflamación local in situ en caso de reestimulación con antígenos del SNC (por ejemplo, epítomos de la PBM).

Se ha observado también que AG actuaría sobre los linfocitos T, induciendo un descenso de la proliferación de las células Th17 en modelos de EAE por medio de las IL-6 e IL-17. La IL-6 inhibe la proliferación de linfocitos T reguladores, que resultan funda-

mentales para mantener la auto-tolerancia y son esenciales para evitar respuestas auto-inmunes. En general, estos linfocitos reguladores están alterados o disminuidos en la EM (89).

Aunque el AG también causa la aparición de anticuerpos, estos no son neutralizantes, por lo que no interfieren en su actividad (90).

Johnson y cols.(91) realizaron el primer estudio en el que compararon la eficacia de AG en pacientes con EMRR frente a placebo, el cual fue uno de los responsables de su aprobación por la FDA para la EMRR. Analizaron los efectos del tratamiento con AG 20 mg/día administrado vía SC. Encontraron reducción significativa tanto en el riesgo de progresión mantenida de la discapacidad, como en la tasa anualizada de brotes (29%). Tras dos años de seguimiento encontraron que los pacientes que habían estado recibiendo AG experimentaron solo un aumento de la puntuación EDDS de 0.5 (± 1.65).

Posteriormente, Comi y cols. (92) demostraron que el tratamiento precoz con AG es eficaz en la reducción del riesgo de conversión del CIS a EMRR en un 45% a los dos años, por lo que el AG se pudo posicionar como una opción para aquellos pacientes con CIS que eligen comenzar tratamiento temprano, con el fin de mejorar el control del proceso de enfermedad subyacente.

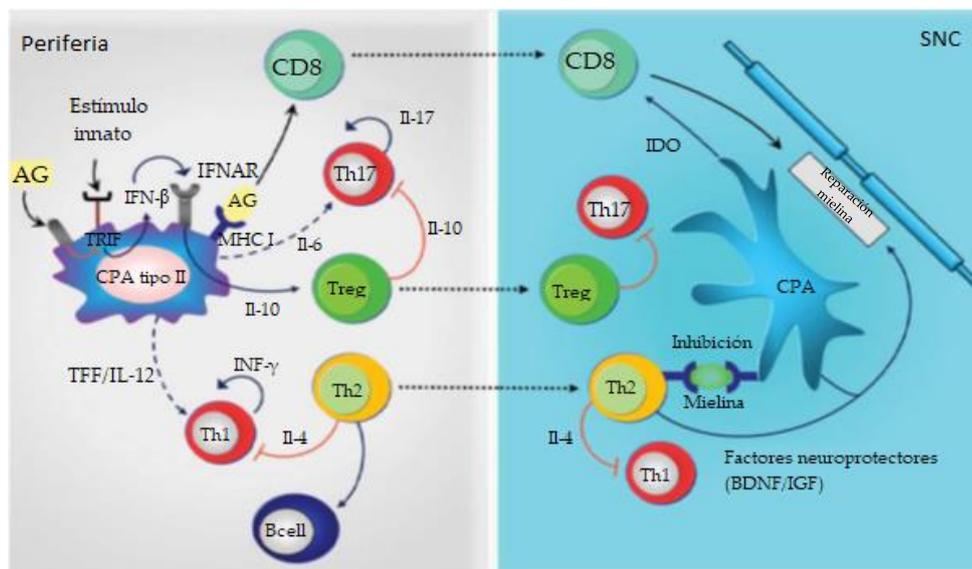


Figura 11. Mecanismos antiinflamatorios inducidos por AG. Adaptado de Prod'homme y cols.(84). La acción de AG en células presentadoras de antígenos (CPA) lleva a una diferencia-

ción antiinflamatoria. El tratamiento modula los estímulos innatos y se asocia con la regulación de interferón tipo I (IFN), el aumento de linfocitos T *helper* (Th2) y la diferenciación de células T reguladoras (Treg). La reactivación de las células Th2 AG-reativas en la periferia a través de la presentación de antígenos de mielina está asociada con la supresión de células cercanas. Las células Th2 también modulan la activación de la célula B. Las células Treg regulan la secreción de citoquinas proinflamatorias por el efector T (Teff) células tanto en la periferia como en el SNC. Las células T CD8+ se generan por la presentación de antígenos de AG en la periferia y migran al SNC donde contribuyen a inhibir la degradación de la mielina. Interleucina (IL), Factor de necrosis tumoral (TNF), Receptor de interferón (IFNAR), Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), Factor de crecimiento insulínico (IGF), Indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO). Líneas sólidas, citoquinas producidas por las células representativas. Líneas truncadas, reducción de la producción de citoquinas. Líneas rojas: citoquinas inhibitorias.

En los estudios que llevaron a la aprobación de AG en Europa y Canadá, se incluyó la monitorización de sus efectos mediante RMN (eficacia radiológica). En el primero de ellos, encontraron que los pacientes tratados diariamente con 20mg de AG presentaban una reducción significativa en el total de lesiones realizadas con gadolinio comparado con placebo, así como de las lesiones en T2 y reducción de la acumulación de la atrofia cerebral (89).

Khan y cols. (93) analizaron la eficacia y seguridad de la administración de AG 40mg 3 días a la semana sc en más de 1500 pacientes, comparado frente a placebo en pacientes con EMRR. Se observó una reducción de la TAB del 34%, de las lesiones captantes de gadolinio en RM del 44.8% y del número de nuevas lesiones o aumento de las previas en T2 de un 34.7% en los pacientes que fueron tratados con AG.

Actualmente, la pauta más utilizada es la de 40mg tres días a la semana vía sc.

Entre otras posibles ventajas de este fármaco frente a IFN- β , se ha observado que aquellos pacientes que presentan un grado moderado a severo de fatiga, mejoran significativamente al cambiar de tratamiento a acetato de glatirámico, lo que contribuye a una disminución de la discapacidad para la actividad laboral y de la vida diaria (94).

En cuanto a la aparición de efectos secundarios, se considera que el AG es de los fármacos indicados para el tratamiento de la EM con un perfil de posibles efectos adversos más favorable (22). Además, el perfil de seguridad de este fármaco se basa en los

estudios realizados a lo largo de los 22 años que lleva comercializado. Así, este fármaco no presenta síndrome pseudogripal, al contrario que IFN beta, ni tampoco causa las alteraciones de la función hepática, leucopenia o depresión, más típicas de IFN, natalizumab o fingolimod. Por el contrario, hasta en un 80% de los pacientes aparece reacción en el punto de inyección, en forma de eritema, dolor, tumefacción, edema, inflamación y prurito (90). En menor medida, hasta un 10-15% de los pacientes tratados con AG diario, experimentan una reacción sistémica post-inyección que cursa con dificultad para respirar, presión en el pecho y palpitaciones. Estas reacciones no son peligrosas, aunque se pueden confundir con los síntomas de isquemia cardíaca (89). Al menos uno de los síntomas de esta reacción inmediata post-inyección fue comunicada, en al menos una ocasión, por el 31% de los pacientes que recibieron AG 20 mg/ml comparado con el 13% de los pacientes que recibieron placebo (90).

2.6.4.3 Teriflunomida

En nuestro país, teriflunomida está indicada en el tratamiento de pacientes adultos con EMRR. Se administra en forma de un comprimido recubierto al día, que contiene 14 mg de teriflunomida (95).

Es un inhibidor de la síntesis “de novo” de pirimidinas, con propiedades antiproliferativas e inmunomoduladoras (Figura 12). Es un metabolito activo de la leflunomida, fármaco que se encuentra comercializado desde 1999 en Europa para el tratamiento de la artritis reumatoide (95).

La biodisponibilidad oral es muy elevada, próxima al 100% (96). Teriflunomida actúa produciendo una inhibición reversible y no competitiva de la enzima mitocondrial dehidro-orotato-deshidrogenasa (DHOD)(97), que interviene de forma determinante en la síntesis de novo de bases pirimidínicas, que es la vía que utilizan las células con una rápida proliferación, como los linfocitos activados implicados en los fenómenos inflamatorios que se producen en EM (98).

En el estudio TOWER, se demostró la eficacia de teriflunomida, con una reducción del riesgo relativo del riesgo de recaída de un 36,3% (95). Estos datos son similares a los obtenidos por IFN beta y AG frente a placebo. Con respecto a la progresión de la discapacidad, al igual que en el estudio TEMSO, la comparación con placebo demostró una

reducción en la progresión mantenida a las 12 semanas para los pacientes tratados con teriflunomida.

En el estudio TENERE, se incluyó el interferón beta-1a subcutáneo (44µg 3 veces/semana) como comparador activo. Los resultados obtenidos por teriflunomida para la variable principal (tiempo hasta riesgo de fracaso) no fueron estadísticamente significativos frente a los de IFN beta 1a. Los resultados en cuanto a la tasa anualizada de brotes fueron similares a los del comparador activo (95).

Los efectos adversos reportados para este fármaco consisten en diarrea, náuseas, afinamiento transitorio del cabello y aumento de las transaminasas (96).

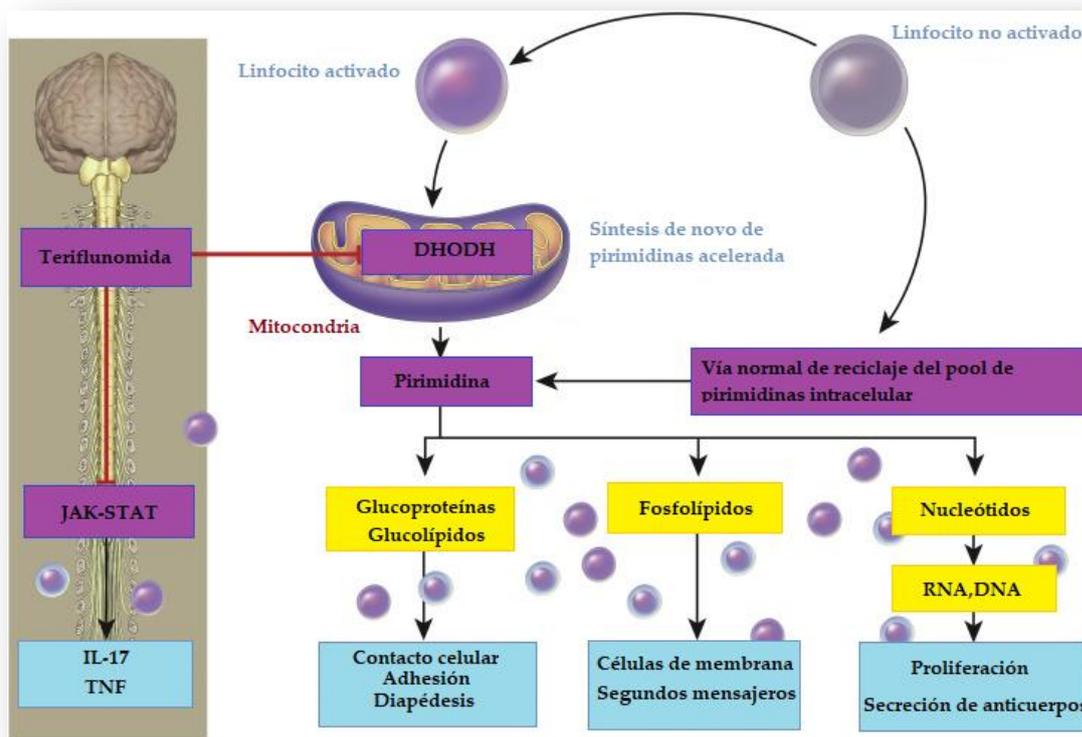


Figura 12. Efectos celulares de la Teriflunomida. Los principales efectos derivan de la inhibición de la enzima mitocondrial dihidro-orotato deshidrogenasa (DHODH). Los derivados de pirimidinas son necesarios para los procesos inmunes relacionados con la adhesión celular, la proliferación y el funcionamiento de mensajeros intracelulares. Teriflunomida inhibe DHODH y

con ello suprime la síntesis y secreción de citoquinas proinflamatorias mediada por la vía del JAK-STAT, como Il-17 y TNF. Adaptado de Haghikia y cols. (99).

2.6.4.4 Dimetilfumarato

Está autorizado para el tratamiento de formas de EMRR. Se administra en forma de cápsulas de 120mg (para el inicio del tratamiento y el manejo de las toxicidades) o 240mg, dos veces al día (dosis de mantenimiento) (100).

Los alimentos no afectan de forma significativa a la absorción del dimetilfumarato (DMF). Sin embargo, debe tomarse con alimentos ya que mejora la tolerabilidad ante los efectos adversos como rubefacción o gastrointestinales (101).

El DMF es un éster del ácido fumárico, que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2 (Nrf2) (Figura 13). Su mecanismo de acción no es totalmente conocido, y se cree que afecta a varios niveles. Se une a la proteína reguladora del Nrf2 (Keap 1), por lo que favorece la acumulación del Nrf2 en el núcleo celular, induciendo la expresión de genes relacionados con los ARE (*"antioxidant response elements"* en inglés), cuyas funciones están relacionadas con la eliminación de tóxicos celulares, la normalización del metabolismo energético y la reparación de proteínas (98). Esto constituye un sistema de defensa celular ante estímulos potencialmente dañinos, como el estrés inflamatorio y oxidativo, ambos importantes en la patogenia de la EM, ya que provee a la célula de la capacidad para reducir la actividad inflamatoria tanto a nivel periférico como central, así como ejercer un efecto citoprotector sobre el SNC. Su efecto antiinflamatorio se debe a la inducción de la apoptosis de Linfocitos T, mayoritariamente CD4 y en menor medida CD8, así como a la interrupción de la diferenciación de macrófagos y otras células presentadoras de antígeno. Se cree que en el SNC actuaría reduciendo la infiltración de macrófagos y microglía y reduciría la expresión de bcl-2 antiapoptótica en células B (98).

La eficacia clínica de DMF en el tratamiento de la EM se demostró en dos ensayos clínicos pivotaes fase III, aleatorizados y controlados con placebo (estudios DEFINE y CONFIRM, el cual incluía un brazo de tratamiento con AG como control activo)(100). En el estudio fase 3 DEFINE se analizó la eficacia y seguridad de 2 dosis de DMF(240 mg/12h y 240 mg/8h) frente a placebo en pacientes con EMRR activa. En ambos grupos se redujo la TAB en un 53 y un 48% y el riesgo de progresión mantenida de la discapacidad a las 12 semanas en un 38 y 34% respectivamente. En comparación con placebo,

DMF redujo el número de nuevas lesiones hipertensas y aumento del tamaño de estas, en secuencias potenciadas en T2 en RM, en un 85% con la dosis menor y en un 74% con la dosis mayor, y el número de lesiones captantes de contraste en un 90% y un 73%, respectivamente (5).

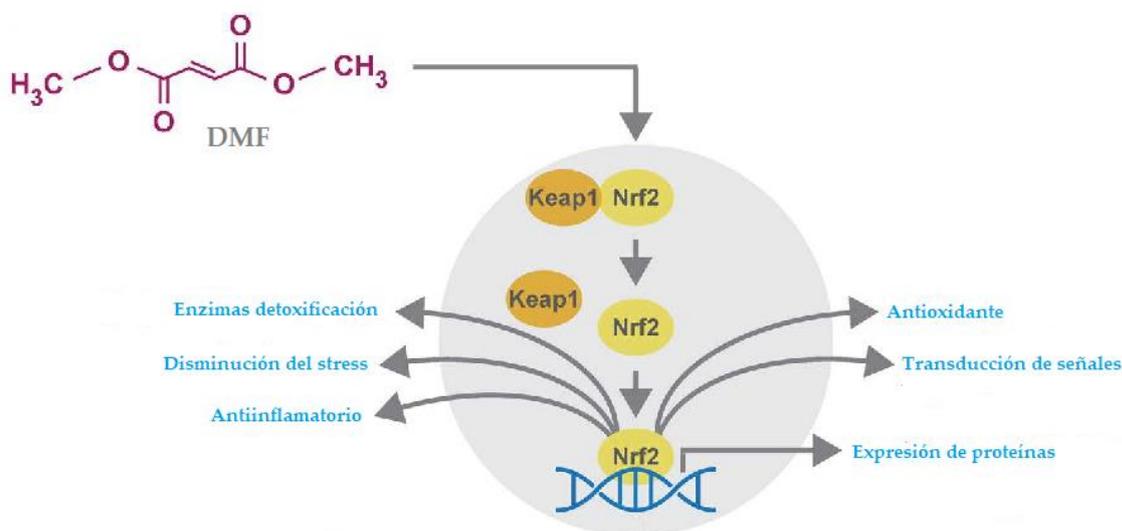


Figura 13. Vía de activación de Nrf2 por DMF. Adaptado de Krishnamoorthy y cols. (102).

Los efectos adversos más frecuentes en pacientes tratados con este fármaco fueron de tipo gastrointestinal (diarrea, dolor abdominal, náuseas, epigastralgia) y rubefacción, que parece estar relacionada con la liberación de prostaglandinas por lo que se puede manejar con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Puede resultar beneficioso administrar un tratamiento de corta duración con 75 mg de ácido acetilsalicílico sin película entérica en pacientes afectados de rubefacción intolerable (101). Estos efectos son más frecuentes al inicio del tratamiento y van disminuyendo con el tiempo de tratamiento. Por ello, en general, el tratamiento con DMF comienza con dosis de 120 mg dos veces al día, durante una semana, y después de una semana, y según tolerancia, se aumenta la dosis hasta 240 mg dos veces al día (100). Otros posibles efectos adversos registrados con este fármaco son: elevación de enzimas hepáticas, proteinuria, prurito y leucopenia, lo que podría aumentar el riesgo de infección y por tanto requiere un control de los pará-

metros hematológicos periódico. También se detectó en los ensayos pivotaes la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Se trata de una enfermedad degenerativa potencialmente mortal, aunque en base a los datos disponibles no se puede confirmar el posible papel de DMF en estos casos (100).

2.6.4.5 Fingolimod

Está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la EMRR muy activa para los siguientes grupos de pacientes: Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad o pacientes con EMRR grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente (103).

Se trata de un fármaco de administración oral y la dosis recomendada es una cápsula de 0,5 mg una vez al día, pudiendo tomarse con o sin alimentos.

Fingolimod es un análogo de la esfingosina 1 fosfato (S1P), por lo que puede interactuar y modular el receptor S1P1 de los linfocitos. Este receptor, cuando se encuentra unido a fingolimod, se internaliza inhibiendo parcialmente la salida de linfocitos T y B desde los ganglios linfáticos. Su naturaleza lipofílica le permite atravesar la barrera hematoencefálica, actuando directamente sobre los receptores S1P1. Reduce el número de Linfocitos T de memoria circulante, incluidos los LTh-17, que producen Il-17, una citocina de gran importancia en el proceso inflamatorio que acompaña a la EM. De esta manera, reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas al SNC evitando la inflamación y la lesión del tejido nervioso (5,103,104)(Figura 14). Es metabolizado por la enzima esfingosina quinasa dando lugar al metabolito activo fingolimod fosfato.

La eficacia y seguridad de fingolimod se establecieron en los ensayos clínicos FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSFORMS (104) y en sus extensiones a largo plazo. En el estudio fase III FREEDOMS (105), en pacientes con EMRR activa, la administración de 0,5 mg/24 h de fingolimod redujo la TAB en un 54% y el riesgo de progresión mantenida de la discapacidad a los 6 meses en un 37% frente a placebo. En los parámetros radiológicos estudiados, en el grupo con fingolimod 0,5 mg/24 h se redujo la aparición de

nuevas lesiones en RM en secuencia T2 y el número de lesiones captantes de contraste en un 75 y un 82%, respectivamente.

Los efectos secundarios más graves son infecciones, aumento de las transaminasas, edema macular y efectos de tipo cardiovascular. Puede aparecer bradicardia y bloqueo auriculoventricular, debido a que actúa sobre los canales de potasio de los miocitos auriculares a través de los receptores S1P1 cardiacos (103).

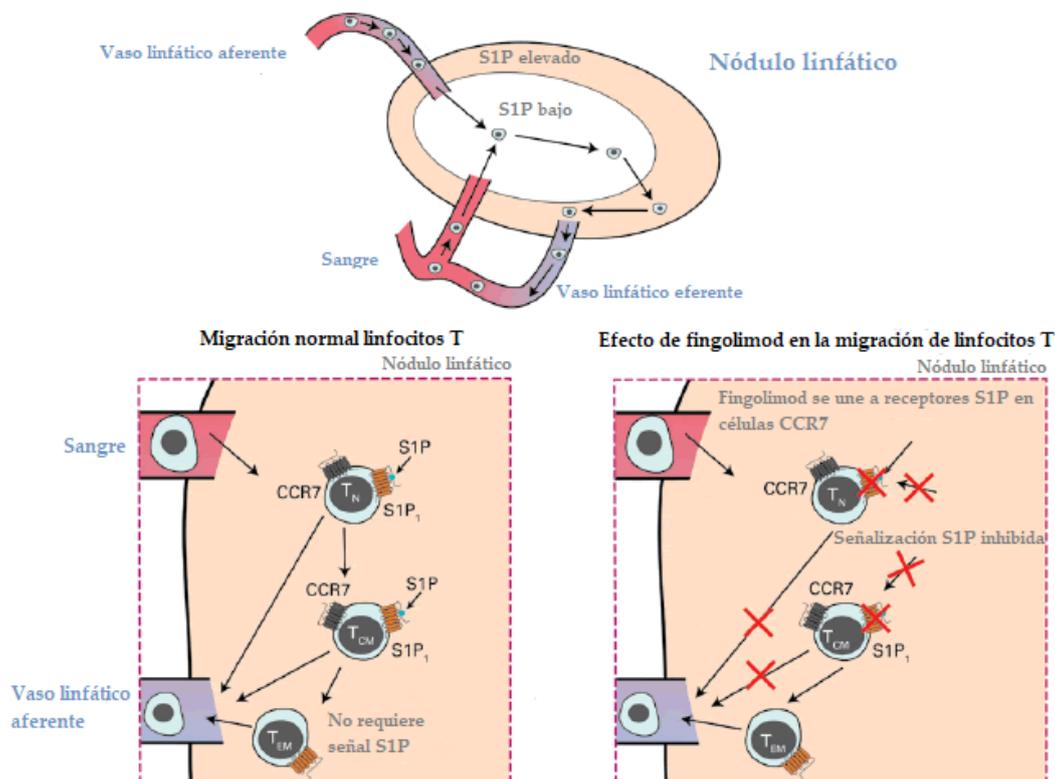


Figura 14. Prevención de la migración de células T al SNC por fingolimod. Adaptado de Hunter y cols. (106). Fingolimod inhibe la señalización de los receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P), previniendo la salida de linfocitos de los ganglios linfáticos. La unión del Fingolimod a los receptores S1P en las células T de memoria central (TCM) hace que internalicen y degraden sus propios receptores S1P, por lo que estas células ya no responden a las señales S1P. Mientras fingolimod esté unido a los receptores S1P, cualquier nuevo receptor S1P producido dentro de la célula

la, permanece en un estado de pausa. Por lo tanto, las señales S1P no provocarán la salida de células TCM del ganglio linfático. De esta manera, fingolimod evita que estas células autoreactivas TCM migren a la circulación y entren en el sistema nervioso central. Por el contrario, los niveles de células T de memoria del efector periférico (TEM), que son importantes para contener los patógenos localmente invasores y preservar la vigilancia inmunológica, no se ven demasiado afectados por la terapia con fingolimod.

2.6.4.6 *Alemtuzumab*

Alemtuzumab está indicado en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética (107).

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante que se une a la glicoproteína de superficie celular CD52, presente mayoritariamente en los linfocitos T (CD3+) y B (CD19+) y en menor proporción en los linfocitos natural killer, monocitos y macrófagos. CD52 no se expresa en progenitores hemáticos, células plasmáticas ni neutrófilos (108).

Su mecanismo de acción está mediado por la citolisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento, que lleva a la depleción de linfocitos, prolongada y de duración variable en función del tipo de célula (107).

No está claro el mecanismo por el que alemtuzumab posee efecto terapéutico sobre la EM. Se cree que se debe a sus efectos inmunomoduladores, mencionados anteriormente. También da lugar al aumento de la proporción de linfocitos T reguladores, y linfocitos T y B de memoria. También tiene efecto temporal sobre la inmunidad innata (107) (Figura 15).

La posología recomendada es de 12 mg/día en perfusión intravenosa, durante un curso de tratamiento de 5 días, seguidos de un segundo curso de 3 días de tratamiento a los 12 meses del curso inicial. Después se puede realizar un retratamiento al año (12 mg/día durante 3 días) si se demuestran signos de actividad de la enfermedad (brotes o nuevas lesiones captantes de gadolinio en RM). Durante los cursos es necesario administrar premedicación con corticoides y otros tratamientos sintomáticos, además de instaurar

rar profilaxis para la infección por herpes durante al menos el primer mes desde el inicio del ciclo.

La eficacia de alemtuzumab se determinó mediante tres ensayos pivotales. Se trata de tres ensayos multicéntricos aleatorizados, con control activo (IFN beta 1a), estudio fase II CAMMS223, estudios fase III CAMMS323 y CAMMS324 (109).

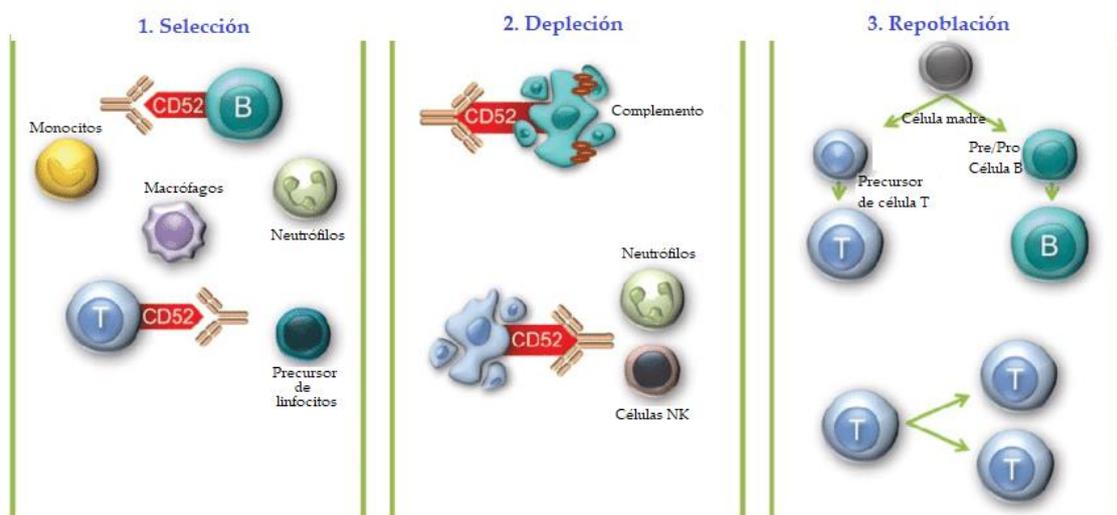


Figura 15. Mecanismo propuesto para alemtuzumab. Adaptado de Havrdova y cols. (110). Alemtuzumab tiene como objetivo las células T y B, pero no afecta a los componentes de la inmunidad innata ni a los precursores hematopoyéticos. Presenta dos mecanismos de depleción: citólisis dependiente de anticuerpos, mediada por células NK y neutrófilos, y citólisis mediada por el complemento. La repoblación de linfocitos se produce por vía primaria desde órganos linfoides y por medio de la proliferación homeostática de linfocitos B maduros.

En el estudio CAMMS223, para alemtuzumab 12mg/día, se obtuvo una reducción del riesgo relativo del 67% para el riesgo de recaídas. Con respecto a la discapacidad, redujo el riesgo de progresión un 76% a los 3 años, siendo la proporción de pacientes con acumulación sostenida de discapacidad a los 6 meses del 8,5% para alemtuzumab 12 mg/día frente a un 26,2% para INF beta 1a. En la extensión a 5 años de este estudio, la

reducción del riesgo de recaídas para alemtuzumab fue del 66% y la reducción del riesgo de progresión de la discapacidad del 69%(108).

En el estudio fase III CAMMS323, la reducción del riesgo relativo del riesgo de recaída del 54,88%. A los dos años, el porcentaje de pacientes libres de recaída fue del 78% y 59%, para alemtuzumab e IFN beta 1a, respectivamente. Respecto a la progresión de discapacidad en este estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas (111).

Los efectos adversos más frecuentes son las relacionadas con la infusión, que consistieron en cefalea, exantema, náuseas y fiebre (hasta en un 90-98% de los casos). Se relaciona con la liberación de citoquinas inducida por alemtuzumab, y se pueden manejar con premedicación (corticoides, paracetamol y antihistamínicos). También pueden ocurrir alteraciones tiroideas, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI, nefropatías autoinmunes e infecciones, principalmente por virus del grupo herpes (5).

2.6.4.7 Natalizumab

Está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en adultos con EMRR muy activa para los siguientes grupos de pacientes: Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido un tratamiento completo y adecuado con al menos un tratamiento modificador de la enfermedad o bien pacientes con EMRR grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente (112).

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti- α 4-integrina (VLA-4) producido mediante tecnología de ADN recombinante. La molécula VLA-4, se encuentra en la superficie de todos los leucocitos excepto de los neutrófilos. Natalizumab bloquea la interacción entre VLA- 4 y su receptor endotelial VCAM-1, inhibiendo la migración de los linfocitos T a través del endotelio y su posterior paso al interior del SNC a través de la barrera hematoencefálica (Figura 16).

Por ello, puede inhibir las reacciones inflamatorias de la EM en los tejidos afectados mediante la inhibición de dicha adhesión, e inhibir el reclutamiento y la migración de células y mediadores inmunes hacia los tejidos inflamados del SNC (112).

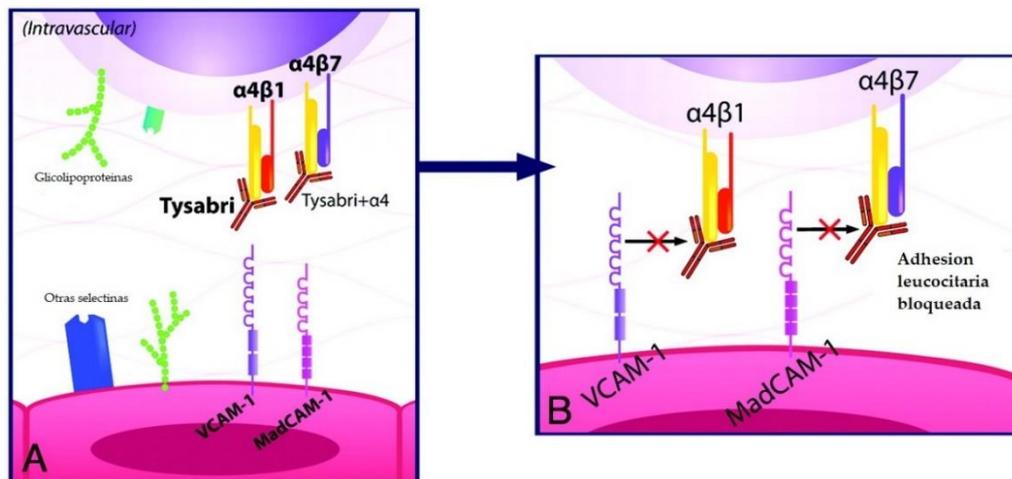


Figura 16. Mecanismo de acción de Natalizumab (Tysabri®). Adaptado de Selewski y cols. (113).

En cuanto a la eficacia del natalizumab, fue evaluada en el estudio fase III controlado con placebo AFFIRM, en pacientes con EMRR activa. La administración de 300 mg de natalizumab vía intravenosa redujo la TAB en un 68%, el riesgo de progresión sostenida de la discapacidad en un 42%, la aparición de nuevas lesiones o aumento de las existentes en secuencia T2 en RM en un 83% y el número de lesiones captantes de contraste en secuencia T1 en RM en un 92%(75,112).

Ya durante el transcurso de los ensayos clínicos que llevaron a su aprobación, se identificó la posibilidad de la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) por reactivación del virus JC (VJC). Se han identificado los factores que en los pacientes con EMRR se asocian a un aumento del riesgo de LMP: Presencia de anticuerpos anti-VJC, duración del tratamiento (especialmente a partir de 2 años) y el uso de inmunosupresores antes del tratamiento con natalizumab. Además, se ha identificado el título de anticuerpos anti-VJC como un nuevo factor de riesgo para desarrollar LMP en pacientes con anticuerpos para VJC, pero sin antecedentes de inmunosupresión. Cuando el título de anticuerpos anti-VJC es menor de 0.9 el riesgo de desarrollar LMP es muy bajo, independientemente de la variable tiempo (duración del tratamiento). Si un paciente es seronegativo para VJC se recomienda realizar una nueva determinación cada 6 meses (114).

Al igual que con el IFN beta, pueden aparecer anticuerpos neutralizantes anti-natalizumab, que bloquean la acción del fármaco reduciendo su eficacia e incluso se han relacionado con la incidencia de reacciones a la infusión y de hipersensibilidad. En caso de que estos anticuerpos persistan en el tiempo será motivo de discontinuación del tratamiento (112).

2.6.4.8 Interferón pegilado

Peginterferón beta-1a está autorizado para el tratamiento de formas de EMRR en el adulto. La dosis recomendada es 125 microgramos en inyección subcutánea cada 2 semanas.

Peginterferón beta-1a (PegIFN) es un interferón beta-1a conjugado con una molécula lineal de metoxi-poli (etilenglicol)-O-2-metilpropionaldehído en el grupo alfa-amino del residuo aminoácido N-terminal (115) (Figura 17).

El mecanismo de acción del PegIFN en EM no se conoce con exactitud, pero se considera que es el mismo que los IFN beta no pegilados: la modulación de la respuesta inmune que desempeña un papel relevante en la patogenia de la EM (116).

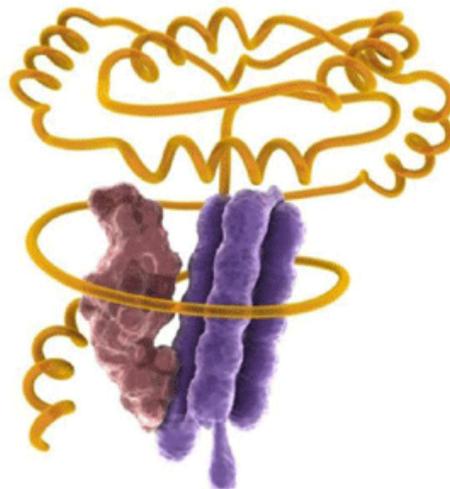


Figura 17. Representación de la estructura del interferón beta-1a pegilado (117).

Debido a que la molécula se encuentra pegilada, la semivida plasmática es mayor en comparación con la no pegilada, ya que se encuentra protegida de la degradación

enzimática y el aclaramiento. Durante el desarrollo clínico del PegIFN se observó que su semivida sérica, frente a la del IFN beta-1a no pegilado es aproximadamente dos veces mayor.

La eficacia del PegIFN beta-1a se basa en los datos del primer año de la fase controlada con placebo de un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, de 2 años en pacientes con EMRR (estudio ADVANCE). No hay datos disponibles de estudios de la seguridad y la eficacia clínica que comparen directamente el IFN beta-1a pegilado con el no pegilado (116).

2.1.3.9 Ocrelizumab

Ocrelizumab (Ocrevus®) destaca por ser el primer fármaco indicado para el tratamiento de pacientes adultos con EMPP y que ha demostrado eficacia significativa en este grupo de pacientes, aunque también está autorizado para el tratamiento de la EMRR (118).

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado IgG dirigido contra las células B que expresan el antígeno de superficie CD20, reduciéndolas a través de la fagocitosis y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, así como la citólisis mediada por el sistema del complemento. A través de este mecanismo, ocrelizumab ejerce una acción inmunosupresora sobre los linfocitos tipo B. El antígeno CD20 está presente en los linfocitos pre-B y en los linfocitos B maduros (Figura 18 y 19).

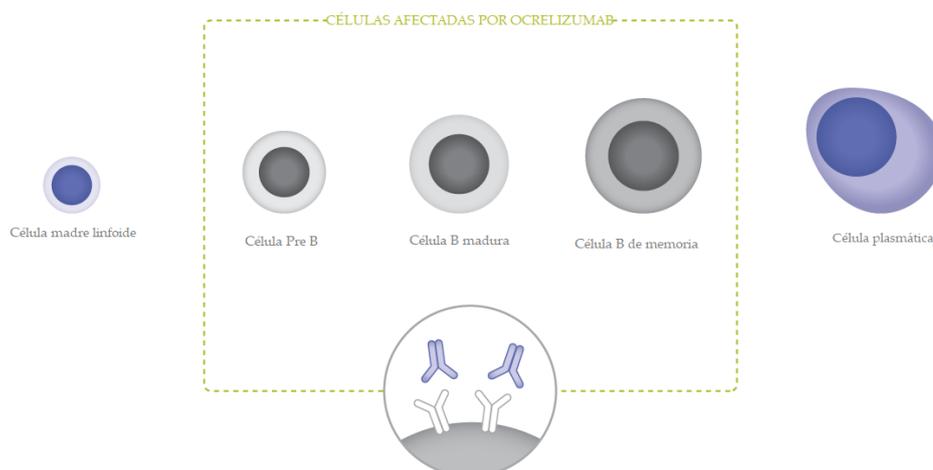


Figura 18. Células que se ven afectadas por Ocrelizumab(119)

Las células-B juegan un importante papel en la EM a través de la presentación de los antígenos, producción de autoanticuerpos, regulación de citoquinas y en la formación de agregados meníngeos. Se conservan la capacidad de reconstitución de los linfocitos B y la inmunidad humoral preexistente. Además, la inmunidad innata y el número total de linfocitos T no se ven afectados (118).

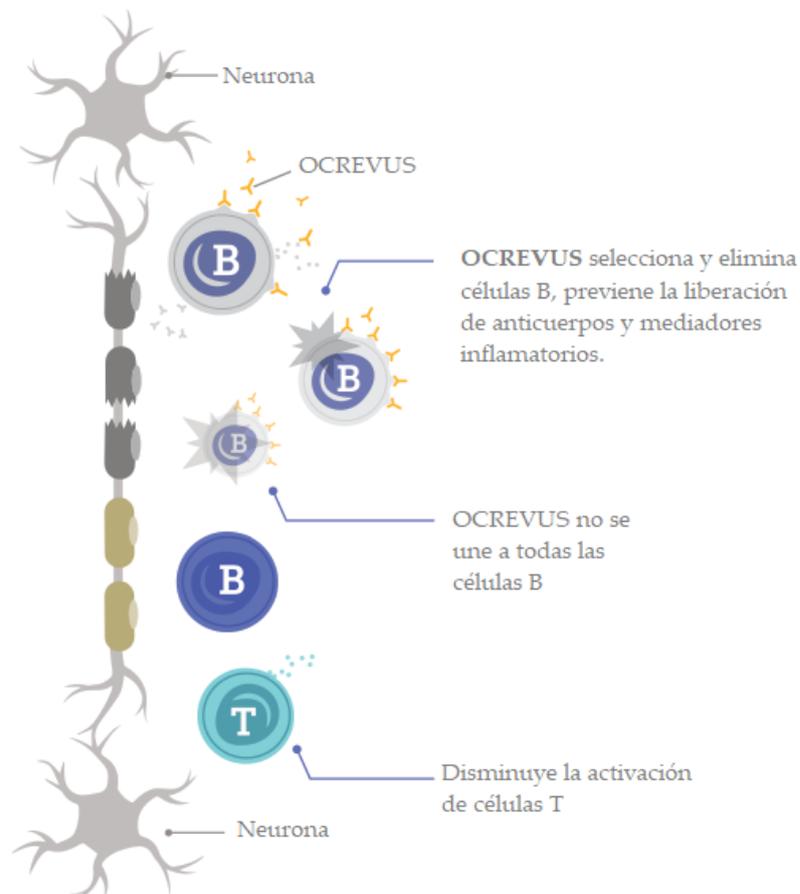


Figura 19. Mecanismo de acción de Ocrelizumab (Ocrevus®)(120).

La eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes con EM se ha demostrado en tres ensayos clínicos fase III, pivotaes, aleatorizados y multinacionales: dos ensayos clínicos idénticos doble ciego, utilizando como comparador activo interferón beta-1a en EMRR (OPERA-I y OPERA-II)(121) y un ensayo clínico frente a placebo en EMPP (ORATORIO). Además, se dispone de un ensayo clínico fase 2 frente a placebo en EMRR.

Los resultados de estos estudios revelan que ocrelizumab suprimió de forma significativa las recaídas, la actividad de la enfermedad medida por RM y la progresión de la enfermedad en comparación con la administración subcutánea de 44 mcg de interferón beta-1a. En los ensayos OPERA I y II, se observó una TAB un 46% y 47% menor con ocrelizumab respecto a interferón beta-1^a respectivamente. Por otro lado, considerando los datos de ambos ensayos clínicos, un 4% menos de pacientes sufren progresión de la discapacidad confirmada a la semana 12 y 24 semanas y se observó un aumento estadísticamente significativo en la mejora de la discapacidad de un 5%.

En el ensayo ORATORIO (122) frente a placebo, en pacientes con EMPP, en términos absolutos, los pacientes en tratamiento con ocrelizumab presentaron un 6% menos de progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas, diferencia no estadísticamente significativa. Tampoco se observó una diferencia estadísticamente significativa en la reducción absoluta del riesgo de progresión de la discapacidad, que fue del 6%.

Se considera que la magnitud del efecto de ocrelizumab en EMPP es modesta. Podría ser debido a que los ensayos se realizaran en fases muy avanzadas, o una duración no adecuada del ensayo, aunque se cree que el motivo es que ocrelizumab actúa frente a los procesos de inflamación y probablemente los mecanismos responsables de la neurodegeneración en la EMPP sean de naturaleza no inflamatoria. Aun así, aunque el efecto positivo es pequeño, ha sido considerado beneficioso por las agencias reguladoras debido a que no hay otros tratamientos aprobados.

2.1.3.10 *Daclizumab*

Daclizumab (Zinbryta®) fue autorizado en la Unión Europea (UE) el 1 de julio de 2016. Una revisión del Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC) concluida el 31 de octubre de 2017 (debido a casos de lesión hepática de mediación inmunitaria) llevó a la restricción de la indicación al tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante que habían tenido una respuesta inadecuada a al menos dos FAME y para los que el tratamiento con otros está contraindicado o no es conveniente. Posteriormente, debido a la comunicación de numerosos casos de reacciones inmunitarias de distinto tipo, entre las que cabe destacar casos graves e incluso mortales de encefalitis inmunitaria, el PRAC recomendó suspender el uso y la autorización de comercialización de Zinbryta y retirar del mercado todos los lotes del medicamento (123).

Daclizumab estaba indicado para el tratamiento de pacientes con EMRR. Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado anti-CD25 (IL-2R α) que previene la unión de IL-2 a CD25. El efecto de daclizumab en la EM incluye el antagonismo selectivo de las respuestas de las células T activadas y la expansión de las células natural killer inmunorreguladoras CD56bright, que han demostrado reducir de forma selectiva el número de células T activadas (124).

2.1.3.11 Cladribina

Cladribina ya se encontraba comercializado para el tratamiento de algunos tipos de leucemia y linfoma, y en el año 2017 se aprobó su uso para EMRR muy activa.

La dosis acumulada recomendada es de 3,5 mg/kg de peso corporal a lo largo de dos años, administrados en forma de un curso de tratamiento de 1,75 mg/kg por año. Cada curso de tratamiento consiste en dos semanas de tratamiento, una al inicio del primer mes y otra al inicio del segundo mes del año de tratamiento respectivo. Cada semana de tratamiento consiste en cuatro o cinco días en los que el paciente recibe 10 mg o 20 mg (uno o dos comprimidos) como dosis diaria única, dependiendo del peso corporal. Tras la finalización de los dos cursos de tratamiento, no es necesario el re-tratamiento con cladribina en los años 3 y 4 (125).

La cladribina es un profármaco, análogo nucleósido de la desoxiadenosina. El proceso de fosforilación de la cladribina a su forma activa, la 2-clorodesoxiadenosina trifosfato (Cd-ATP), es realizado por la enzima desoxicitidina cinasa (DCK), muy eficiente y abundante en los linfocitos, donde además los niveles de 5'-nucleotidasa (5'-NTasa) son relativamente bajos, de forma que se ve favorecida la muerte celular por la acumulación de Cd-ATP (126). En cuanto a su actividad, cladribina ejerce acciones directas sobre la síntesis de DNA y la función mitocondrial, presentando así un mecanismo inductor de la apoptosis. El mecanismo mediante el que la cladribina ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple no ha sido totalmente explicado, pero se cree que su efecto predominante sobre los linfocitos B y T interrumpe la cascada de eventos inmunitarios centrales a la esclerosis múltiple (Figura 20).

En el estudio CLARITY (127), un ensayo pivotal, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se demostró que la cladribina era superior al placebo, con una reducción del 57,6% en la TAB y reducción de 47% en el riesgo de progresión a discapaci-

dad mantenida en pacientes con EMRR. Además, en cuanto a las medidas de actividad de la enfermedad mediante RM a las 96 semanas de tratamiento, presentó una reducción relativa del 86% del número medio de lesiones Gd⁺ en T1, una reducción relativa del 73% del número medio de lesiones activas en T2 y una reducción relativa del 74% del número medio de lesiones únicas combinadas, por paciente y por exploración ($p < 0,001$ en los tres)(71).

Aunque cladribina ha demostrado ser muy superior al placebo aún no se disponen datos comparativos con el resto de fármacos utilizados en el tratamiento de la EM.

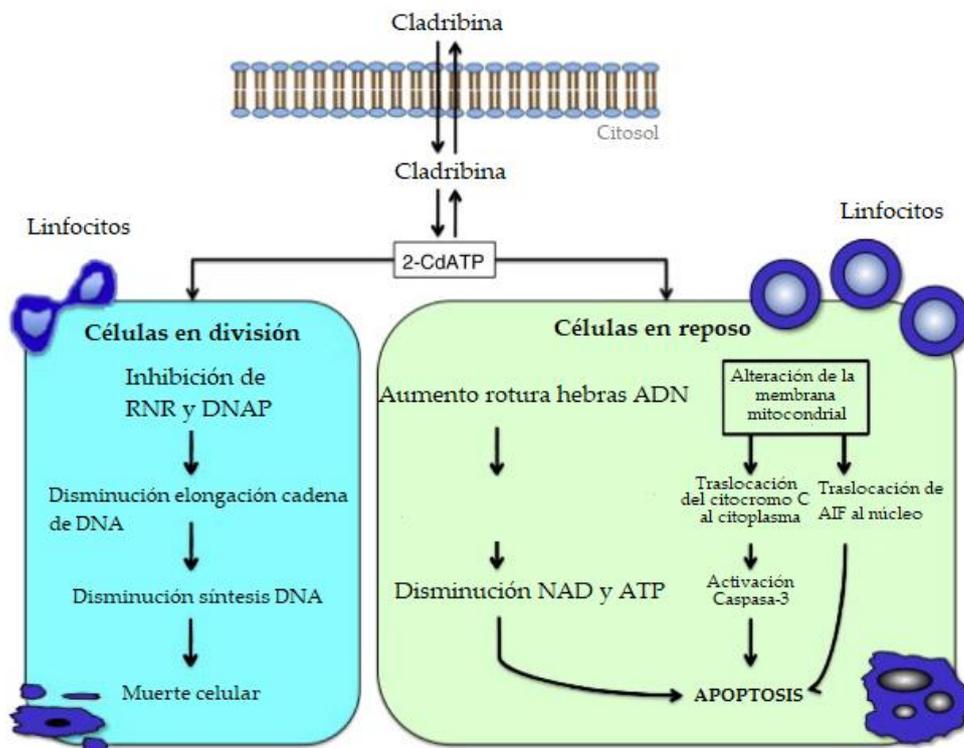


Figura 20. Mecanismo de acción de Cladribina. Adaptada de Warnke y cols.(128)

2.6.5 Algoritmo de tratamiento

Actualmente, en España se encuentra en vigor el documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología del año 2016 (70). Es importante destacar que en tratamiento de la EM las prioridades son: la instauración de un tratamiento individualizado, debido a que no existen biomarcadores que permitan aconsejar la utilización de un fármaco concreto y la instauración temprana del tratamiento, cuando estos medicamentos resultan más eficaces, tras el diagnóstico definitivo y antes que la enfermedad haya causado daños significativos al organismo (129).

Existen numerosos algoritmos de tratamiento y escalado terapéutico. El escalado terapéutico consiste en emplear inicialmente fármacos de eficacia moderada pero que presentan un buen perfil de seguridad y tolerabilidad. Estos fármacos serían los denominados “de primera línea”. En caso de que con estos tratamientos se obtuviera una respuesta subóptima en la que la actividad de la EM persiste o empeora, se realizaría un escalado a un fármaco con mayor eficacia, pero con un mayor riesgo de toxicidad asociado.

Por otro lado, la inducción consiste en la administración de un tratamiento muy eficaz desde el inicio, con el fin de modificar el desequilibrio celular que provoca un estado proinflamatorio y crear un efecto antiinflamatorio. Este tipo de tratamientos suele conllevar altos grados de toxicidad. Aunque no se realice desde el inicio, también es posible, ante una respuesta subóptima al tratamiento, escalar a una terapia de inducción.

Aunque existen varios algoritmos diferentes de tratamiento, la experiencia clínica hasta la fecha recomienda que el lugar de seguir líneas de tratamiento preestablecidas, la estrategia de tratamiento se establezca de forma personalizada en función de ciertas características del paciente y su entorno, como la evolución clínica, balance beneficio/riesgo, edad, sexo, preferencias del paciente, expectativas de embarazo, situación socio-económica etc.(130).

2.1.4.1 Tratamiento del Síndrome Cínico Aislado (SCA)

En pacientes con un primer episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante y lesiones características en la resonancia magnética, se debe iniciar el tratamiento para retrasar la aparición de nuevos brotes o lesiones que conlleven un diagnóstico de escler-

rosis múltiple (131). En este caso, tanto los tres interferones beta no pegilados como el acetato de glatirámero están indicados (70).

2.1.4.2 Tratamiento EMRR

Actualmente, el Consenso de la Sociedad Española de Neurología (70) recomienda para el tratamiento inicial de la EMRR (primera línea de tratamiento): IFN beta, IFN beta 1a pegilado, acetato de glatirámero, teriflunomida y dimetilfumarato. Natalizumab y fingolimod, y por otro lado alemtuzumab son considerados fármacos de segunda y tercera línea, aunque pueden utilizarse como tratamiento inicial en formas graves de inicio, con evolución rápida y agresiva. Cuando es necesario realizar un cambio de tratamiento por efectos adversos, se recomienda la sustitución por un fármaco de otro grupo farmacológico (66). Alemtuzumab y natalizumab tienen una eficacia similar, pero alemtuzumab se debe emplear en los casos de enfermedad de gran actividad debido a su perfil de seguridad (132).

2.1.4.3 Tratamiento de los fenotipos progresivos

Hasta hace pocos meses, la única forma progresiva con indicaciones de tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad era la EMSP con brotes o activa, y se administraban exclusivamente interferón beta 1b y beta 1a subcutáneo.

Recientemente se ha comercializado Ocrelizumab como único fármaco que tiene la indicación para el tratamiento de la EMPP.

2.6.6 Tratamiento sintomático

La EM lleva asociados una serie de síntomas que independientemente de la evolución de la enfermedad y de la aparición de brotes, pueden afectar a la salud del paciente e incluso aumentar la discapacidad. Estos síntomas se pueden agrupar en tres categorías: síntomas primarios, secundarios y terciarios (133).

- **Síntomas primarios:** Son aquellos que se deben directamente a los déficits neurológicos propios de la EM, y que se deben a la existencia de lesiones en el SNC, como espasticidad, debilidad, ataxia, temblor, parestesias, disartria, trastornos de la visión etc.

- **Síntomas secundarios:** Son aquellos que son consecuencia de la existencia de los síntomas primarios, como contracturas, infecciones urinarias, dolores musculares etc.
- **Síntomas terciarios:** las consecuencias psicológicas, sociales y económicas derivadas de la enfermedad, como depresión y trastornos del estado de ánimo.

La mayoría de estos síntomas se tratan con fármacos inespecíficos, de forma empírica debido a la escasez de ensayos (5). Esto aumenta la dificultad para el tratamiento adecuado de estos síntomas y hace que aumente el riesgo de interacciones y dificultades.

Los síntomas que disponen de un tratamiento específico son fatigabilidad, espasticidad y la disfunción de la marcha. La fampridina (Fampyra®) está indicado para mejorar la marcha en pacientes adultos con esclerosis múltiple con discapacidad en la marcha (EDSS 4-7)(134). Por otro lado, Sativex®, que contiene delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y 2,5 mg de cannabidiol (CBD), está indicado para la mejora de la espasticidad moderada o grave en pacientes con EM (135). También para la espasticidad, está indicado el uso de baclofeno administrado vía intratecal (136).

2.6.7 Tratamiento neurorehabilitador

A pesar de las nuevas terapias inmunomoduladoras, existe una demanda continua de tratamientos que aborden los efectos negativos de los síntomas de la EM en la vida diaria. El tratamiento sintomático y la rehabilitación son eficaces en este sentido (137). Se trata de un tratamiento multidisciplinar en el que se ejercitan las funciones cognitivas y motoras, con el objetivo de conseguir la recuperación funcional y neurológica del paciente con EM (138).

2.7 ADHERENCIA

2.7.1 Concepto e importancia de la adherencia en EM

Tradicionalmente se han utilizado diferentes términos para hacer referencia a la correcta toma de la medicación por parte del paciente, de forma que en la bibliografía es común la presencia de términos tales como “adherencia”, “cumplimiento” y “persistencia”.

Es habitual el uso de los términos “adherencia” y “cumplimiento” de forma indistinta, ya que ambos se refieren a la dosis que toma el paciente respecto a la recomendada por su médico. Aun así, existe una notable diferencia entre ambas en la que la propia OMS hace hincapié, ya que el término “adherencia” incluye la aceptación o consentimiento por parte del paciente con las recomendaciones médicas e implica la existencia de una mayor colaboración entre médico y paciente en la toma de decisiones relacionadas con su salud. Por el contrario, “cumplimiento” ha sido asociado con un matiz paternalista y de sumisión, ya que solo refleja el grado en el que el paciente se ajusta a las órdenes médicas, sin participación por su parte. Por ello, en la actualidad se prefiere el uso del término adherencia, pero en la práctica y en la bibliografía ambos términos se usan frecuentemente como sinónimos y de forma indistinta (139–142).

Por otro lado, el término persistencia, se relaciona con la duración del tratamiento, de manera que se define como el tiempo que transcurre desde el inicio hasta la interrupción del mismo (139,140). Este término ha ido adquiriendo relevancia en la práctica clínica debido a que el éxito de un tratamiento viene determinado no solo por cómo el paciente tome su medicación, sino también por el tiempo que lo hace (140).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define adherencia al tratamiento como: “El grado en que el comportamiento de una persona -tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario o ejecutar cambios en su estilo de vida- se corresponde con las recomendaciones prescritas por un profesional de la salud. Destaca esta definición en que, implica la participación activa, voluntaria y colaboradora del paciente (142).

La efectividad del tratamiento está directamente relacionada con la adherencia (139), de forma que es requisito imprescindible para alcanzar el objetivo terapéutico. Además, las consecuencias que se derivan de la falta de adherencia al tratamiento son

numerosas, provocando una evolución desfavorable de la enfermedad, más ingresos hospitalarios, más visitas a los servicios de urgencias, teniendo todo ello una repercusión directa en la salud de los pacientes. Por todo ello, la intervención en la adherencia al tratamiento puede tener un impacto en la salud sin necesidad de efectuar una mejora específica en los tratamientos médicos actuales (143,144).

En el caso de pacientes con EM, se ha demostrado que existe una relación entre la adherencia y el número de recaídas experimentadas por los pacientes (145).

2.7.2 Evaluación de la adherencia

Actualmente se considera necesario la determinación sistemática de la adherencia al tratamiento en el contexto de la práctica clínica habitual, con el fin de detectar la falta de la misma o cualquier incidencia como la toma incorrecta de la medicación, lo que permitiría implementar medidas o intervenciones que permitan subsanar estas situaciones (139).

Tradicionalmente los métodos para la medida de la adherencia se han dividido en dos grupos (146):

- **Métodos directos:** En general se consideran más objetivos que los indirectos, aunque no siempre es posible aplicarlos. Como desventaja cabe destacar que solo aportan un dato de presencia o ausencia de eficacia, sin analizar los motivos. Engloban aquellos que:

- Implican la medición directa de los niveles de fármaco, sus metabolitos o algún marcador en una muestra biológica (hemoglobina glicosilada, ácido úrico etc.). Es un método generalmente invasivo y es necesario tener en cuenta la variabilidad interindividual.
- Se basan en la medición de los resultados clínicos directos del tratamiento (variación INR, niveles de colesterol etc.).
- El paciente toma la medicación delante del evaluador (terapia directamente observada).

- **Métodos indirectos:** Estos métodos tienen en común un menor coste económico, la facilidad de la aplicación en la práctica clínica diaria y la sencillez.

- **Métodos basados en la entrevista clínica:** Consiste en la valoración por parte del profesional sanitario, que de forma directa pregunta al paciente sobre su adherencia y otras cuestiones sobre su tratamiento. Es un método que suele sobrestimar la Adherencia del paciente, aunque es el más sencillo y por ello el más utilizado.
- **Recuento de medicación sobrante:** es un método fácil y teóricamente objetivo, pero es fácilmente modificable por el paciente.
- **Dispositivos electrónicos:** Los dispositivos de monitorización electrónica, como *el Medication Event Monitoring System (MEMS)*, son métodos más precisos, objetivos y permiten obtener información adicional sobre el intervalo de dosificación. El principal inconveniente de estos dispositivos es su precio y que no permiten la observación directa del paciente ni determinar la cantidad de medicación finalmente tomada por el mismo (147).
- **Análisis de registros de dispensación de farmacia:** Permite analizar la información sobre los medicamentos que se han dispensado al paciente. Son métodos objetivos, baratos y no invasivos, pero su principal desventaja es que no pueden evaluar si el paciente realmente toma el correctamente su medicación (147).
- **Proporción de posesión del medicamento (MPR):** expresa la relación de medicación recibida durante un intervalo de tiempo definido (148).
- **Cuestionarios de evaluación de la adherencia:** es un método muy utilizado por su bajo coste y fácil realización, aunque existen muchos y es necesario que estén validados frente a otros métodos de medida. Además, aunque algunos son de aplicación general, se pueden validar para patologías concretas (149). Normalmente presentan buena correlación con los resultados y permiten conocer los motivos de la falta de adherencia y una medida cuantitativa de esta. Se pueden administrar en el contexto de la entrevista clínica o puede realizarlos el paciente de forma individual. La información que aporta cada cuestionario es diferente, por lo que en la elección del cuestionario influirán cuestiones como la etapa del tra-

tamiento, la población y la información que realmente se quiere obtener (comportamiento del paciente, dificultades, creencias etc.) (146).

Destaca el test de Morisky-Green (149) (Anexo V). Es uno de los cuestionarios más utilizado tanto en investigación como en la práctica clínica habitual. Consta de cuatro preguntas que permiten identificar no solo si el paciente es adherente sino también las razones de la falta de adherencia. Presenta una consistencia (Cronbach's) de 0,61, una sensibilidad del 81% y una especificidad del 44%. Una de sus ventajas es que es un cuestionario de uno extendido en numerosas poblaciones, países y patologías, incluida EM, y además presenta concordancia con los datos obtenidos a partir de dispositivos electrónicos o los registros de dispensación de la medicación (146). El resultado de este cuestionario es una variable dicotómica (si/no) de forma que el paciente se considerará adherente o no en función de lo que responda a las preguntas (139).

2.7.3 Causas y consecuencias de la no adherencia al tratamiento

La falta de una correcta adherencia a tratamientos crónicos es un problema sanitario de relevancia clínica y económica y una realidad bien documentada. Se estima, de forma global, que hasta la mitad de los pacientes en tratamiento crónico tiene una adherencia baja a los mismos (150).

La tasa de adherencia en pacientes con EM se sitúa entre el 61 y el 88%, una variabilidad que depende mucho del tipo de método de medición empleado (registros de dispensación, encuestas de adherencia etc.)(145). Autores como Steinberg y cols. (145) observaron que, los pacientes con EM tratados con interferón que pueden ser considerados como adherentes, presentaron de forma significativa menor riesgo de recaídas y menos visitas a Urgencias. Un estudio de Tan H y cols.(151) informó también que pacientes adherentes presentaron menos recaídas, menos visitas a urgencias y menos hospitalizaciones relacionadas con la patología, todo lo cual contribuyó a un menor coste médico.

Se ha relacionado la pobre adherencia al tratamiento en pacientes con EM con numerosos motivos de distinto origen, entre los que destacan (152–155):

- Factores relacionados con la propia enfermedad: el subtipo de EM puede influir en la probabilidad de que el paciente mantenga su adherencia al tratamiento. Un estudio con 632 pacientes encontró que aquellos que presentaban la forma secundaria progresiva mantuvieron peores niveles de adherencia. Además, de entre los pacientes con subtipo remitente recurrente, los que más discontinuaron el tratamiento fueron aquellos pacientes más jóvenes, con mayor grado de discapacidad y predominantemente del género femenino (156).
- Discapacidad cognitiva y depresión: la presencia de discapacidad cognitiva provocada por la enfermedad, puede resultar un impedimento tanto para la correcta técnica de administración del tratamiento como para el seguimiento de las pautas prescritas. La depresión es una patología secundaria que afecta a numerosos pacientes con EM, y de ha demostrado que mantener un tratamiento de la depresión mejora la adherencia al tratamiento en estos pacientes (157).
- Falta de eficacia: la percepción de falta de eficacia y de ausencia de mejora asociada a la toma del medicamento es uno de los factores que más se repiten en la bibliografía. Este hecho se debe principalmente a que el tratamiento con FAME no aporta una mejoría inicial fácilmente detectable por el propio paciente, lo cual se relaciona con un elevado grado de discontinuación del tratamiento durante los primeros meses. Además, las expectativas iniciales del paciente frente al funcionamiento o los resultados del tratamiento también podrán influir en la posibilidad de discontinuación de este (152,158).
- Efectos adversos: la presencia de reacciones adversas, sobre todo al inicio del tratamiento, como son el síndrome pseudogripal asociado al IFN-beta, reacciones en el lugar de inyección, y lipoatrofia entre otros, pueden influir en un abandono temprano del mismo y se considera una de las principales causas de discontinuación del tratamiento (159).
- Incomodidad y fobia a las agujas: Es uno de los factores más importantes asociados a los FAMEs inyectables. La ansiedad, miedo o fobia a las agujas puede resultar en la incapacidad para inyectar la medicación prescrita (160).

2.7.4 Adherencia y vía de administración

En el año 2010 se publicó un estudio global de adherencia a los tratamientos inmunomoduladores en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante, tras un seguimiento de dos años (Estudio GAP internacional)(161), en el que se encontró que la opción terapéutica puede afectar directamente a la adherencia de un paciente al tratamiento de la EM con fármacos inmunomoduladores. Desde hace algunos años se esperaba que el desarrollo de fármacos de administración oral aumentara el grado de adherencia de los pacientes con EM, como ha ocurrido con pacientes de otras patologías, como las oncológicas (152,162).

Aunque escasas, ya existen algunas investigaciones que relacionan el grado de adherencia con la vía de administración del tratamiento en pacientes con EM. Agashivala y cols. (163) realizaron un estudio de cohortes retrospectivo (n= 1891) en el que compararon la adherencia de pacientes que iniciaron tratamiento con fingolimod frente a los que iniciaron tratamiento con fármacos inyectables (IFN-beta 1b y 1a, acetato de glatirámero). Encontraron que los pacientes que iniciaron con fingolimod presentaron menos probabilidad de abandonar el tratamiento, mejor cumplimiento y mayor persistencia. En otro estudio retrospectivo (n= 3750), Bergvall y cols. (164) también encontraron que aquellos pacientes que iniciaron con un FAME oral (fingolimod) fueron más adherentes y presentaron una probabilidad de discontinuación del tratamiento significativamente menor. Por el contrario, una investigación de Munsell y cols. (165) comparó la adherencia entre dos grupos de pacientes que comenzaron tratamiento con fármacos inmunomoduladores inyectables y de administración oral respectivamente, pero no encontró diferencia significativa en la adherencia de ambos grupos en función de la vía de administración. Por otro lado, si encontraron relación entre la presencia de depresión y la falta de adherencia. Gerber y cols. (166) encontraron que los pacientes tratados con infusión intravenosa mensual o tratamiento oral mostraron más tendencia a ser adherentes, aunque no encontraron diferencia significativa, probablemente por el escaso tamaño muestral del estudio.

Esta variabilidad en los datos encontrados en la bibliografía pone de manifiesto la necesidad de nuevas investigaciones en las que se analice la relación entre la vía de administración y la adherencia al tratamiento.

2.8. CALIDAD DE VIDA

La EM, por sus propias características previamente mencionadas, es una enfermedad que puede suponer un gran impacto en la vida del paciente, pero también en sus relaciones familiares, sociales y laborales, por lo que afectará a la calidad de vida relacionada con la salud.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió ya en los años 90 el concepto de calidad de vida, como la percepción del individuo de su posición en la vida, dentro del contexto cultural y de valores en los que vive y su relación con sus objetivos, expectativas, normas y preocupaciones. Es un concepto amplio y complejo, que se ve afectado por la salud física y psicológica de la persona, así como por otros factores, tales como la independencia, relaciones sociales, creencias y sus relaciones con el entorno (167). Se trata de un constructo multidimensional, que está formado como mínimo por tres dominios muy amplios: físico, mental y social (168).

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), es un concepto más concreto, también multidimensional, pero que se centra en la importancia de la percepción de su propia salud y el impacto que esta tiene en su vida. Aunque no hay un consenso sobre su definición exacta, autores como Shumaker y cols. propusieron una definición basada en la evaluación de la influencia subjetiva del estado de salud, los cuidados sanitarios recibidos y las actividades de promoción de la salud en el bienestar general. Proponen, que las dimensiones fundamentales de la CVRS se basan en el funcionamiento físico, social y psicológico-cognitivo (169).

La CVRS es en la actualidad en una medida de resultado que permite una valoración subjetiva de la repercusión de la afección y su tratamiento en la vida del individuo (169), por lo que es un concepto ampliamente utilizado en la práctica clínica y ha sido considerada una de las medidas más importantes en numerosos ensayos clínicos.

2.8.1 Cuestionarios que miden la calidad de vida

La valoración del impacto de la EM en la salud del paciente se realiza habitualmente mediante escalas tales como la EDSS de Kurtzke (64) o la *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC)(170), aunque es importante destacar que este tipo de escalas no contempla la medida de la calidad de vida.

Para ello, se han ido desarrollando cuestionarios de valoración tanto genéricos, válidos para cualquier patología, como específicos para EM. Estos cuestionarios también se pueden emplear en la evaluación del resultado de una nueva estrategia de tratamiento o intervención, como tratamientos rehabilitadores entre otros (168).

De entre los numerosos cuestionarios específicos para la determinación de la calidad de vida en pacientes con EM destacan algunos como *Short Form Health Survey-36* (SF-36), *Multiple Sclerosis Quality of Life-54* (MSQoL-54), *Multiple Sclerosis International Quality of Life* (MusiQoL), *Multiple Sclerosis Impact Scale-29*, *Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis* (171). Aunque actualmente no existe un consenso en cuanto a cuál es el mejor, los más utilizados en la bibliografía son SF-36 y MSQoL-54 (172).

Dentro de los cuestionarios genéricos más utilizados, destaca el *Medical Outcomes Study 36-item Short Form* (SF-36). Se trata de un cuestionario corto, que puede autoadministrarse, y analiza 36 ítems sobre la función física, el dolor corporal, la salud general, la vitalidad, la función social, el estado emocional y la salud mental. Esta escala, ha demostrado ser útil en la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en la población especial y en subgrupos específicos (173), y permite comparar enfermedades de diferentes características. La desventaja de este cuestionario implica que no incluye aspectos importantes como los problemas cognitivos, sexuales y de sueño (174).

Dentro de estos cuestionarios específicos, también destaca el MSQoL-54 (175) (ANEXO VIII). Al igual que el SF-36, se trata de un cuestionario autoadministrado, que ha sido traducido y validado en numerosos idiomas, entre ellos el español (176). Requiere unos 15-20 minutos para su cumplimentación. Es una medida multidimensional de calidad de vida relacionada con la salud, que combina un núcleo genérico, el cuestionario SF-36 previamente mencionado, con 18 ítems específicos de la EM, tales como fatiga, función cognitiva, descanso, dolor, función sexual, función social y calidad de vida en general. En total, es un instrumento constituido por 54 ítems repartidos en 12 subescalas, con dos puntuaciones resumen y dos ítems individuales que miden el cambio en el estado de salud (comparación de la salud actual con la de hace un año) y la satisfacción con la función sexual. Las subescalas que lo conforman son: función física, limitaciones de rol por problemas físicos, limitaciones por problemas emocionales, dolor, bienestar emocional, energía, percepción de la salud, función social, función cognitiva, preocupación por la salud, calidad de vida en general y función sexual. La puntuación total de cada una

de las dimensiones tiene un recorrido de 0 a 100, donde un valor más elevado indica mejor calidad de vida relacionada con la salud.

Las principales ventajas de este instrumento se basan en su validez interna, facilidad de administración, la posibilidad de comparación con enfermos de otras patologías y su fiabilidad. Por el contrario, presenta baja correlación con las medidas de discapacidad EDSS (174).

2.8.2 Calidad de vida y EM

Existen varios estudios que recogen los problemas que afectan a la CVRS de los pacientes con EM, ya que como se ha recogido en apartados anteriores, además de la discapacidad física, ampliamente reportada, pueden aparecer otros problemas de salud mental, incontinencia, sexuales, sociales etc. (155,177,178).

La valoración de la calidad de vida es fundamental para los pacientes con EM, ya que permite ampliar la información sobre el impacto que la enfermedad tiene sobre su vida, así como identificar incluso necesidades o complicaciones no detectables por otros métodos (174). Además, se considera que puede tener valor predictivo sobre el impacto de la enfermedad en las dimensiones psicológicas y físicas de esta (177).

El primer estudio sobre este tema publicado en pacientes con EM (179) encontró que éstos presentaban una peor CVRS que otros enfermos crónicos con patologías como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal. Desde entonces ha ido aumentando el interés por la valoración de la CV en pacientes con EM, lo que ha supuesto una contribución al conocimiento existente sobre la enfermedad y los cuidados necesarios para mejorar la salud de los pacientes que no son recogidos por otras herramientas o medidas sobre la gravedad de la enfermedad (177).

2.8.3 Relación entre adherencia, calidad de vida y vía de administración

La relación entre adherencia y calidad de vida en pacientes con EM ha sido previamente descrita en la literatura científica. Varios estudios han demostrado que el cumplimiento y la persistencia en el tratamiento con FAME se asocian con un menor riesgo de recaída, una menor utilización de recursos sanitarios, una menor incidencia de hospi-

talizaciones relacionadas con la EM y una mejor calidad de vida relacionada con la salud (164).

También se ha encontrado que la disminución en la calidad de vida asociada a la EM está relacionada con la motivación para mantener la adherencia al tratamiento con FAME, lo que supone que sea considerado un factor pronóstico del curso de la enfermedad (155).

Además, se sabe que el deterioro de la calidad de vida asociado a los FAME y a la propia evolución y deterioro físico y psicológico de la EM puede comprometer el éxito del tratamiento (154), por lo que una evaluación periódica de la calidad de vida ha demostrado ser una herramienta importante para mejorar el cumplimiento del tratamiento.

Existen algunos estudios previos en los que se ha observado la relación entre la calidad de vida y la conveniencia del tratamiento. Estos estudios han demostrado que la vía de administración del fármaco es importante a la hora de elegir los métodos de tratamiento, ya que tiene implicaciones para el cumplimiento y la calidad de vida (180,181).

Se sabe que una adherencia deficiente está relacionada con una peor eficacia del tratamiento y, por lo tanto, afectará la calidad de vida (142,182).

2.9. SATISFACCIÓN CON LA MEDICACIÓN

Muy relacionado con la calidad de vida del paciente, se encuentra el grado de satisfacción con la medicación. La satisfacción con el tratamiento se define como la calificación del individuo de los atributos importantes del proceso y los resultados de su experiencia de tratamiento (183). Se trata de un resultado comunicado por el paciente que permite obtener una visión desde su propia perspectiva y no es fácil de describir, ya que implica diferentes factores como la efectividad del tratamiento, las expectativas del paciente, la conveniencia del tratamiento (concepto que englobaría distintos factores como la vía de administración, frecuencia de las dosis etc.), efectos secundarios y resultados positivos perceptibles (184,185).

2.9.1 Relación entre adherencia, satisfacción con la medicación y vía de administración

Actualmente se considera la satisfacción con el tratamiento como un factor determinante en la adherencia al mismo (186) y afecta a la toma de decisiones relacionadas con la salud e incluso a los resultados del tratamiento (187).

El tratamiento farmacológico de la EM incluye vías y frecuencias de administración que pueden resultar inconvenientes para los pacientes, a lo que hay que sumar la necesidad de un tratamiento de por vida, dadas las características de la enfermedad. A pesar de los beneficios demostrados de las terapias modificadoras de la enfermedad, recogidos en apartados anteriores, el uso de estos fármacos puede ser complicado debido a lo impredecible de la propia enfermedad, al hecho de que estos fármacos no presentan alivio directo de los síntomas de la EM y la presencia de efectos adversos significativos (188). Los pacientes han de enfrentarse además a los posibles problemas relacionados con la vía de administración, como la ansiedad por el uso de agujas, problemas de tolerabilidad y efectos relacionados con el uso prolongado en la zona de inyección (189). Estos factores pueden afectar a la adherencia al tratamiento (185), habiéndose registrado en algunos estudios hasta un porcentaje cercano al 45% de los pacientes como no adherentes (188).

Ya ha sido descrito el hecho de que un alto grado de satisfacción con el tratamiento puede aumentar la adherencia al mismo, ya que si el paciente no se encuentra satisfecho con su tratamiento, ya sea por la forma de administración, por sus beneficios o por cual-

quiera de los posibles motivos mencionados anteriormente, será más difícil que cumpla con él (184,190).

En la misma línea, otro estudio analizó la adherencia a IFN β -1a IM, IFN β -1a SC, IFN β -1b, y AG. Encontraron que la adherencia se relaciona con , entre otros, la facilidad de administración del tratamiento y la satisfacción con la medicación (188).

En cuanto a la vía de administración del tratamiento, el estudio observacional Teri-Pro en fase IV (191), realizado en múltiples países, mostró que los pacientes en tratamiento con Teriflunomida (fármaco de administración oral) presentaron un aumento de satisfacción con el tratamiento tras el cambio a este fármaco. Esta mejora se observó ya en la semana 4 de tratamiento y se mantuvo hasta la semana 48 (duración total del estudio) y además afectó a todas las dimensiones del cuestionario TSQM utilizado para su evaluación.

También, en el estudio EPOC (192), encontraron un mayor nivel de satisfacción entre pacientes que comenzaron tratamiento con fingolimod, frente a los que comenzaron o siguieron recibiendo AG o IFN β .

2.9.2 Evaluación de la satisfacción con la medicación

Con este propósito se han utilizado numerosas escalas diferentes, frecuentemente utilizadas de forma inconsistente o bien sin haber sido evaluadas para la patología en cuestión.

El cuestionario "*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*" (TSQM), es un instrumento genérico validado por Atkinson y cols. (193) que se centra en la medida de la satisfacción del paciente con la medicación. Ha sido traducido a varios idiomas, incluido el español. La versión 1.4 está formada por 14 ítems, que evalúan diversas cuestiones y se agrupan en cuatro dimensiones (194). Los tres primeros ítems valoran la satisfacción en cuanto a la efectividad del tratamiento, los ítems 4 a 8, los efectos adversos, la administración de la medicación se ve reflejada en los ítems 9 a 11 y finalmente las tres últimas preguntas se centran en la satisfacción general. La respuesta a cada pregunta se mide mediante una escala tipo Likert de cinco o siete puntos, excepto en el caso de la pregunta 4, cuya respuesta es dicotómica (195).

En el estudio que llevó a la validación del cuestionario, la consistencia interna de todas las escalas de TSQM fue buena, con los siguientes valores α Cronbach: total, 0.85; y para las distintas dimensiones: efectos adversos, 0.87, conveniencia 0.81 y efectividad 0.85.

Este cuestionario ha sido utilizado en numerosos estudios para determinar la satisfacción de los pacientes con la medicación (196). En cuanto a la ubicación temporal, el cuestionario TSQM hace referencia a las últimas dos o tres semanas o la última vez que tomó el tratamiento farmacológico (195).

La puntuación asociada a cada dimensión del cuestionario, se calcula mediante las indicaciones de los autores (193), descritas también por Bhalerao y cols. (194). La puntuación total de cada dimensión tiene un valor entre 0 y 100, de forma que cuanto más alta sea la puntuación, mayor será la satisfacción del paciente con la medicación (193).

2.10. FATIGA

Hoy en día, la fatiga es considerada como uno de los síntomas de mayor relevancia en la EM. Se define como la falta subjetiva de energía física o mental que es percibida por el individuo o cuidador y que supone una interferencia en la actividades de la vida diaria (197).

En los años 80, Freal y cols. (198) fueron pioneros en la investigación y la definición de la fatiga en una población con EM. En sus investigaciones encontraron que aproximadamente el 80% de los pacientes estudiados presentaban fatiga y éstos la consideraban como el síntoma más incapacitante. A partir de ese momento comenzó a considerarse la fatiga en numerosos estudios, llegando a encontrarse hasta en un 75-90% de los pacientes en diversas investigaciones (199). Gracias a estos estudios, se sabe que es un síntoma que se puede presentar en cualquiera de las fases de la enfermedad, afectando profundamente la calidad de vida y el desarrollo laboral y social de los pacientes (199).

Aún se desconoce la causa concreta de la fatiga en pacientes con EM, pero se cree que está relacionado con los procesos asociados a la EM que tienen lugar en el SNC, como la desmielinización, pérdida axonal o por la actividad inmunitaria (fatiga primaria) o bien puede deberse a las múltiples complicaciones asociadas a esta patología, como neuralgia del trigémino, dolor, problemas motores, problemas psicológicos etc. (fatiga secundaria) (93). También se puede clasificar en función de su evolución, en Fatiga aguda o esporádica, que puede aparecer durante los brotes o debido a factores exógenos, remitiendo tras su desaparición, o bien Fatiga crónica, cuando se mantiene durante más de 6 semanas (200).

La fatiga relacionada con la EM presenta unas características específicas, que incluyen: aparición diaria, empeoramiento a lo largo del día, se ve agravada por la humedad o el calor, aparece fácil e inesperadamente, es más intensa que la fatiga normal, y presenta más probabilidad de interferir con las tareas de la vida diaria (93). Clínicamente suele aparecer como agotamiento, falta de energía, aumento de la somnolencia o empeoramiento de los síntomas y la actividad de la EM.

En cuanto al tratamiento de la fatiga, se recomienda el abordaje multifactorial, combinando tratamiento farmacológico (amantadina, modafinilo, aminopiridinas o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) junto con programas de ejercicio, educación al paciente y familiares, y terapia ocupacional (200).

2.10.1 Evaluación de la fatiga

Debido a que es un síntoma subjetivo y que afecta a varias dimensiones del individuo, la medida de la fatiga puede resultar complicada (201). Por ello, no se ve adecuadamente reflejado en las escalas de uso habitual para la medida de discapacidad y, dado su carácter subjetivo, resulta muy difícil de cuantificar (200).

En general se evalúa mediante medidas de autoevaluación o medidas basadas en la capacidad del paciente. Existen numerosas escalas para su cuantificación, no siendo ninguna enteramente satisfactoria, debido a la subjetividad mencionada anteriormente.

Según el *“Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice and Guidelines”* los métodos para la medida de la fatiga deberían basarse en la evaluación individual de la fatiga y de su impacto de la calidad de vida, lo que requiere que la medida tenga unas propiedades psicométricas adecuadas, incluyendo confiabilidad y validez (197). Desde esta misma institución se realizó una revisión de la literatura y este Consejo recomendó la utilización de la Escala Modificada de Impacto de la Fatiga (MFIS) (Anexo VII).

La escala modificada de impacto de fatiga o *“Modified Fatigue Impact Scale”* (MFIS) ha sido traducida y validada en numerosos idiomas (202), y estudia la repercusión de la fatiga en la funcionalidad diaria del paciente en las últimas cuatro semanas.

Se trata de un cuestionario que recoge 21 situaciones, sobre las que los pacientes han de seleccionar con qué frecuencia influyó la fatiga, puntuando cada respuesta entre 0 y 4. Este cuestionario ofrece además una aproximación multidimensional, ya que permite la evaluación de las dimensiones cognitiva, física y psicosocial de la fatiga por separado y la puntuación total responde a la suma de las tres dimensiones (199). La máxima puntuación posible es 84, de manera que una puntuación elevada es indicativo de mayor impacto en la calidad de vida (200). Algunos estudios toman como punto de corte para la presencia de fatiga una puntuación de 38. Este dato se basa en un estudio en el que se comparó MFIS con otra escala de medida de la fatiga (203), aunque algunos investigadores consideran que la verificación de los resultados no ha sido del todo adecuada y quizás los procesos de validación de este cuestionario no han sido los adecuados (197).

El cuestionario MFIS es una versión modificada de la Escala de Impacto de la Fatiga (FIS), que se desarrolló para evaluar los efectos de la fatiga en la calidad de vida en pacientes con enfermedades crónicas, especialmente EM. Esta modificación se realizó durante el desarrollo de un nuevo inventario clínico para evaluar la calidad de vida en

general en individuos con EM, el “Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory” (MSQLI) (197).

El estudio de fase II (197) de validación del instrumento MSQLI se basó en una muestra de 300 individuos. La consistencia interna de todas las escalas de MFIS fue excelente, con los siguientes valores α Cronbach: total, 0.81; dimensión cognitiva, 0.95; física, 0.91 y psicosocial, 0.81. La guía técnica sugiere que MFIS puede utilizarse como una evaluación integral (puntuación total) y multidimensional (subescalas separadas) del impacto de la fatiga. Por otro lado, Kos y cols. (202) comunicaron una consistencia interna de valores similares para la puntuación total y dos de las subescalas, física y cognitiva (Valores de α Cronbach de 0.92, 0.88 y 0.92 respectivamente). Sin embargo, la α Cronbach para la subescala psicosocial fue de 0.65, lo cual podría explicarse por las diferencias socioculturales de los pacientes implicados en el estudio, lo que sugiere que en próximos estudios habría que considerar las diferencias culturales como una variable de confusión (197).

Aunque este cuestionario ha demostrado robustez, validez y reproducibilidad en distintos idiomas, no permite diferenciar entre fatiga primaria y secundaria (199). A pesar de ello, en la actualidad es una de las mejores opciones y uno de los métodos más usados en la medida de la fatiga en pacientes con EM.

2.10.2 Relación entre fatiga y adherencia

Aunque no se han encontrado estudios que relacionen y midan de forma directa la adherencia y el grado de fatiga en pacientes con EM, si existen algunos estudios en los que se han podido relacionar. En estudios realizados por Donzé y cols. (204) y Carattini y cols.(205) encontraron que la fatiga se situaba entre las tres principales razones de discontinuación del tratamiento en pacientes con EM. Además (205), se encontró un menor grado de adherencia en los pacientes que presentaron más depresión y fatiga. Bruce y cols. (206) también encontraron peores resultados de adherencia entre los pacientes que presentaban mayor puntuación en el cuestionario MFIS.

Por otro lado, también ha sido estudiada la relación entre fatiga y calidad de vida.

Varias investigaciones han demostrado que la fatiga es uno de los factores que más llega a afectar a la calidad de vida de los pacientes con EM (205,207–209). Companioni y cols. (209) observaron que un aumento del grado de fatiga disminuyó notablemente la

calidad de vida de los pacientes con EM. Además, esta investigación profundizó de forma que pudo relacionar el impacto de la fatiga con cada una de las dimensiones del cuestionario de calidad de vida, encontrando que todas se ven afectadas negativamente por la fatiga.

CAPÍTULO III
PACIENTES Y MÉTODOS

CAPÍTULO III | PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN

De forma prospectiva fueron reclutados pacientes en seguimiento en la Unidad de EM del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca que seguían tratamiento con fármacos inmunomoduladores de administración parenteral, y se encontraban en condiciones óptimas para cambiar de tratamiento farmacológico a uno con vía de administración oral, de acuerdo a la situación del paciente, las recomendaciones de su neurólogo, y según la práctica clínica habitual.

Todos los pacientes incluidos cumplían criterios de EM según los criterios de McDonald 2010 y una forma de EM remitente recurrente.

3.1.1 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años y diagnóstico de EMRR.
- Estar en el momento de la inclusión recibiendo tratamiento específico con fármacos inmunomoduladores.
- Pacientes que vayan a cambiar de tratamiento, incluyendo un cambio en la vía de administración de fármaco inmunomodulador (de parenteral a oral).
- Pacientes que ofrezcan garantías suficientes de adhesión al protocolo.
- Pacientes que otorguen su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

3.1.2 Criterios de exclusión

- Diagnóstico de esclerosis múltiple primaria progresiva
- Pacientes con condiciones cognitivas o físicas que impidan completar los cuestionarios y encuestas de evaluación.

- Pacientes con incapacidad para comprender el consentimiento informado.
- Pacientes con enfermedades concomitantes graves que pudieran afectar de forma importante a la calidad de vida del paciente.

3.1.3 Número de sujetos previstos

El objetivo principal de este estudio es evaluar el grado de adherencia al tratamiento en pacientes adultos con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente que reciben fármacos inmunomoduladores como tratamiento modificador de la enfermedad, así como profundizar en el efecto que pueda tener en dicha adherencia el cambio de vía de administración del tratamiento (de parenteral a oral).

Un tamaño de muestra de 74 pacientes es suficiente para detectar un cambio en la adherencia del 61,5% que presentan los sujetos con medicación parenteral al 80% que pueden presentar los sujetos con medicación oral (154), aplicando un test t de una cola para la comparación de proporciones, con una potencia del 80% y un nivel de significación del 0,05%.

Se incluirán en el estudio, consecutivamente y en el transcurso de 24 meses, todos los pacientes con EMRR que otorguen su consentimiento informado y cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. La experiencia de la Unidad de EM del HCUVA determina que el número anual de pacientes en tratamiento inmunomodulador que cambian la vía de administración es superior a 40, con una media de 44 pacientes. En este sentido, durante los dos años de reclutamiento, se espera anexionar al estudio a los 81 pacientes.

3.2. DISEÑO DEL PROYECTO

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, prospectivo y unicéntrico, en el que se evaluaron la adherencia al tratamiento, la satisfacción con la medicación, el impacto de la fatiga y la calidad de vida en un grupo de pacientes que se encontraban en tratamiento con fármacos inmunomoduladores de administración parenteral y que iban a cambiar a otros fármacos inmunomoduladores administrados por vía oral.

Todos los pacientes incluidos cumplían criterios de EM según criterios McDonald 2010 (Anexo II) y una forma de EM de inicio en brotes (EMRR) y cumplieron todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión. Todos los pacientes se encontraban recibiendo tratamiento específico de administración parenteral para la EM desde el momento del diagnóstico. El proyecto incluyó un total de tres evaluaciones (Ver calendario de evaluaciones, Anexo III).

3.2.1 Selección (Visita basal): Día -30 a 0

Esta visita se realizó antes de efectuar el cambio de tratamiento inmunomodulador y siempre siguiendo el calendario de visitas establecido por la Unidad de EM según práctica clínica. El cambio de tratamiento fue solicitado previamente por el Neurólogo y posteriormente aprobado por la Comisión Asesora de la Región de Murcia para el tratamiento farmacológico de la Esclerosis Múltiple antes de llevarse a la práctica.

Durante esta visita, en las consultas de la Unidad de EM del Servicio de Neurología del HCUVA, los neurólogos confirmaron el diagnóstico de EMRR, y la indicación de cambio de tratamiento a un fármaco de administración oral.

El investigador invitó a los pacientes candidatos a participar en el estudio y si el paciente aceptó, se procedió a la firma del consentimiento informado (Anexo IV). Una vez firmado el consentimiento informado, se procedió a verificar que el paciente cumplía todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión a través de la información recogida en la historia clínica.

Se realizaron las siguientes acciones:

- Entrega de la hoja de información al paciente y obtención del consentimiento informado.
- Revisión de los criterios de inclusión y exclusión.
- Recogida de los datos demográficos del paciente: Edad y género.
- Anamnesis. Revisión de la historia clínica:
 - ✓ Fecha del diagnóstico clínico de EMRR.
 - ✓ Años de evolución de la EMRR.
 - ✓ Historial de tratamientos modificadores de la enfermedad (fármaco, dosis, vía de administración, fecha de inicio y fin y motivo del cambio de tratamiento).
 - ✓ Tratamiento inmunomodulador solicitado (fármaco, dosis, vía de administración).
 - ✓ Enfermedades concomitantes.
- Evaluación neurológica:
 - ✓ El neurólogo evaluó el estado de discapacidad: Puntuación en la escala de discapacidad de Kurtzke o EDSS (*Expanded Standard Disability Status Scale*).

Posteriormente se procedió a realizar las siguientes evaluaciones:

- Adherencia al tratamiento: Test de Morisky-Green (Anexo V)
- Satisfacción del paciente con el tratamiento: Cuestionario sobre la satisfacción con el tratamiento farmacológico (TSQM versión II) (Anexo VI)
- Fatiga: Cuestionario modificado sobre el impacto de la fatiga (MFIS) (Anexo VII)
- Calidad de vida: Escala de calidad de vida para esclerosis múltiple (MSQoL-54) (Anexo VIII)

3.2.2 Segunda visita (Primera visita de seguimiento): Día ± 90

Esta visita se realizó aproximadamente a los 3 meses del inicio del nuevo tratamiento inmunomodulador de administración oral. La fecha de la visita podrá variar en función del calendario de visitas establecido por la Unidad de EM según práctica clínica.

Se recogió la siguiente información:

- Evaluación neurológica:
 - ✓ Estado de Discapacidad: Puntuación en la escala de discapacidad de Kurtzke o EDSS (*Expanded Standard Disability Status Scale*)
- Causa de discontinuación del tratamiento si aplica (embarazo, lactancia, cirugía, etc.)
- Efectos adversos del tratamiento.
- Número de brotes.

Posteriormente se procedió a realizar las siguientes evaluaciones:

- Adherencia al tratamiento: Test de Morisky-Green (Anexo V)
- Satisfacción del paciente con el tratamiento: Cuestionario sobre la satisfacción con el tratamiento farmacológico (TSQM versión II) (Anexo VI)
- Fatiga: Cuestionario modificado sobre el impacto de la fatiga (MFIS) (Anexo VII)
- Calidad de vida: Escala de calidad de vida para esclerosis múltiple (MSQoL-54) (Anexo VIII)

3.2.3 Tercera visita (Segunda y última visita de seguimiento): Día ± 365

Esta visita se realizó aproximadamente a los 12 meses del inicio del nuevo tratamiento inmunomodulador de administración oral. La fecha de la visita podrá variar en función del calendario de visitas establecido por la Unidad de EM según práctica clínica.

Se recogió la siguiente información:

- ✓ Estado de Discapacidad: Puntuación en la escala de discapacidad de Kurtzke o EDSS (*Expanded Standard Disability Status Scale*)
- ✓ Efectos adversos del tratamiento.
- ✓ Número de brotes.
- ✓ Causa de discontinuación del tratamiento si aplica (embarazo, lactancia, cirugía, etc.)

Posteriormente se procederá a realizar las siguientes evaluaciones:

- Adherencia al tratamiento: Test de Morisky-Green (Anexo V)
- Satisfacción del paciente con el tratamiento: Cuestionario sobre la satisfacción con el tratamiento farmacológico (TSQM versión II) (Anexo VI)
- Fatiga: Cuestionario modificado sobre el impacto de la fatiga (MFIS) (Anexo VII)
- Calidad de vida: Escala de calidad de vida para esclerosis múltiple (MSQoL-54) (Anexo VIII)

Por la enfermedad de base del paciente, tanto en la visita basal como en los seguimientos posteriores se realizaron por parte del Servicio de Neurología los exámenes clínicos y funcionales y las extracciones analíticas correspondientes al seguimiento habitual del paciente en la práctica clínica.

3.3 DURACIÓN DEL ESTUDIO

La duración del estudio fue de 42 meses. Durante los primeros 24 meses se reclutaron 73 pacientes. Tras la evaluación final se procedió al análisis estadístico, redacción y publicación de resultados.

La distribución temporal del proyecto fue la siguiente:

- Fase de preparación del estudio: septiembre- diciembre 2015
- Reclutamiento de pacientes: enero 2016 -enero 2018.

- Seguimiento de pacientes: enero 2016- enero 2019.
- Análisis estadístico, redacción y publicación de resultados: febrero 2019-junio 2020.

3.4 RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se describirán utilizando la media y la desviación estándar para los datos globales y estratificados (cada grupo de tratamiento). Las variables cualitativas se presentarán en cuadros, que incluirán frecuencias generales y estratificadas, absolutas y relativas.

Las hipótesis se comprobarán antes de la aplicación de cada prueba estadística. La normalidad se comprobará mediante el uso de Kolmogorov-Smirnoff y la homocidad mediante el uso de la prueba de Levene. Se utilizará una prueba no paramétrica en caso de violación de tales suposiciones.

Se analizará la homogeneidad de la población de estudio en cuanto a variables demográficas, historias clínicas y parámetros clínicos asociados.

La prueba paramétrica t-Student o no paramétrica U-Mann_Whitney se utilizará para comparar las variables cuantitativas entre los grupos de estudio.

Las variables cualitativas se analizarán utilizando la prueba de homogeneidad del chi cuadrado cuando sea posible, y la prueba exacta de Fisher de lo contrario.

Se utilizarán pruebas paramétricas (T-Student o ANOVA), no paramétricas (Wilcoxon o Friedman) y McNemmar para analizar las diferencias temporales en función de las características de las variables del estudio.

Los análisis se realizarán utilizando el software estadístico SPSS v.21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EEUU), y el nivel de significación se establecerá en $\alpha = 0,05$.

3.4.1 VARIABLES DE VALORACIÓN

3.4.1.1 Variable principal

- **Adherencia al tratamiento: Test de Morisky-Green** (pacientes adherentes o no adherentes)
 - Porcentaje global de pacientes adherentes al tratamiento inmunomodulador administrado vía parenteral: Visita basal.
 - Porcentaje global de pacientes adherentes al tratamiento inmunomodulador administrado vía oral: Visitas de seguimiento.
 - Porcentaje global de pacientes adherentes al tratamiento inmunomodulador administrado vía oral respecto a la adherencia al tratamiento inmunomodulador previo.

3.4.1.2 Variables secundarias

- **Grado de satisfacción del paciente con el tratamiento en el grupo de pacientes adherentes al tratamiento y en el grupo de pacientes no adherentes al tratamiento:** Cuestionario sobre la satisfacción con el tratamiento farmacológico - TSQM versión II (Puntuación 0 – 100).
- **Existencia de fatiga y grado de fatiga en el grupo de pacientes adherentes al tratamiento y en el grupo de pacientes no adherentes al tratamiento:** Cuestionario modificado sobre el impacto de la fatiga - MFIS (0 – 84). En la puntuación 38 se establecerá el punto de corte para la presencia de fatiga.
- **Grado de calidad de vida en el grupo de pacientes adherentes al tratamiento y en el grupo de pacientes no adherentes al tratamiento:** Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple - MSQoL-54 (Puntuación 0 – 100).
- **Relación entre adherencia al tratamiento, satisfacción del paciente con el tratamiento, fatiga y calidad de vida y otros factores:**
 - Datos demográficos: Edad (años); Sexo (hombre / mujer);
 - Datos sobre EM: Tiempo transcurrido desde el diagnóstico (años); Número de tratamientos modificadores de la enfermedad.

-
- Tratamiento inmunomodulador: Brotes durante el tratamiento; Reacciones adversas (número y grado); Discontinuaciones (número y motivo).
 - Evaluación neurológica: Estado de Discapacidad (Puntuación en la escala de discapacidad de Kurtzke o EDSS: Número).

CAPÍTULO IV
RESULTADOS

CAPÍTULO IV | RESULTADOS

4.1 PACIENTES DEL ESTUDIO

Inicialmente se seleccionaron 90 pacientes. De estos, finalmente 73 pacientes cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. 4 pacientes no llegaron a la tercera visita del estudio (+12m). De estos 4 pacientes, 3 fueron excluidos por nuevo cambio de tratamiento a un fármaco inyectable debido a un empeoramiento de la enfermedad, dos de ellos presentando importante empeoramiento del estado general. Una paciente fue excluida por no acudir a las visitas médicas correspondientes a su seguimiento habitual.

4.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

4.2.1 Características demográficas y de la enfermedad

La media de edad de los pacientes en el momento de inclusión fue de 43.2 años (DE 11,5). El 67,1% fueron mujeres y el 32,9% hombres. En la tabla 1 se recogen las principales características demográficas y de la enfermedad de los pacientes que participaron en el estudio.

Un 52.1% de los pacientes participantes en el estudio presentaron otras comorbilidades previas al inicio del estudio por las que recibían tratamiento farmacológico (Tabla 2).

En cuanto a las puntuaciones en la Escala ampliada del grado de discapacidad o Escala de Kurtzke (EDSS) recogidas en las tres fases del estudio, no se encontró una variación estadísticamente significativa ($p>0.05$) a lo largo del mismo (Tabla 3).

Tabla 1. Características de los pacientes participantes en el estudio.

| Variables | Valores |
|---|---------------------|
| Sexo | |
| Femenino | 67.1% |
| Masculino | 32.9% |
| Edad | 43.2 años (DE 11,5) |
| Tiempo desde el diagnóstico | 10.5 años (DE 7.1) |
| Pacientes con Brotes durante el estudio | 20.5% |
| Recaída 0-3 meses | 40% |
| Recaída 3-12 meses | 60% |
| Pacientes con afectación medular previa | 76.7% |
| Pacientes que sufrieron brotes durante el año previo | 30.1% |
| Requirieron corticoides | 72.6% |

Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes al inicio del estudio.

| Patología | Pacientes (%) |
|----------------------------|----------------------|
| Hipercolesterolemia | 11 |
| Hipertensión arterial | 15.1 |
| Diabetes | 4.1 |
| Síndrome ansioso depresivo | 30.1 |
| Problemas digestivos | 8.3 |
| Hipotiroidismo | 12.3 |
| Otras | 17.8 |

Tabla 3. Puntuaciones medias de la escala de discapacidad de Kurtzke (EDSS).

| | Media ± DE |
|-----------------------|-------------------|
| EDSS basal | 2,2 ± 1.6 |
| EDSS + 3 meses | 2,1 ± 1.7 |
| EDSS +12 meses | 2,1 ± 1.7 |

4.2.2 Tratamientos

Todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento de administración parenteral para la EMRR en el momento de su inclusión en el estudio. El 56% de los pacientes sólo habían recibido un tratamiento por esta vía de administración, mientras que el 30.1% habían recibido dos fármacos diferentes, el 11% tres y el 2.7% había recibido cuatro tratamientos diferentes para la EM de administración parenteral.

En la tabla 4 se recogen los fármacos de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa que los pacientes estaban recibiendo en la visita basal del estudio.

Tabla 4. Tratamientos visita basal

| Principio activo | Vía de administración* | Pacientes (%) |
|---------------------------------|------------------------|---------------|
| Natalizumab | IV | 13.7 |
| Interferón beta-1a 22 µg | SC | 1.4 |
| Interferón beta-1a 44 µg | SC | 27.4 |
| Acetato de glatirámero 40 mg/ml | SC | 37 |
| Interferón beta-1b | SC | 4.1 |
| Acetato glatirámero 20 mg/ml | SC | 1.4 |
| Interferón beta-1a | IM | 15.1 |

*IV=Intravenosa, SC= subcutánea, IM= intramuscular

Los tratamientos de administración oral a los que cambiaron los pacientes fueron: Dimetilfumarato (15.1%), fingolimod (28.8%) y teriflunomida (56.2%).

Durante el periodo del estudio comprendido entre las dos visitas de seguimiento, seis pacientes cambiaron de tratamiento oral. Dos pasaron de recibir tratamiento con teriflunomida a fingolimod (por neutropenia), dos de dimetilfumarato a teriflunomida (por linfopenia y nauseas) y 2 de teriflunomida a dimetilfumarato (hipertensión arterial y diarrea).

Los motivos por el que los pacientes cambiaron de tratamiento se recogen en la tabla 5. El riesgo a reacciones adversas (Riesgo RAM) se consideró en aquellos pacientes que estaban en tratamiento con natalizumab y presentaban un riesgo elevado de padecer leucoencefalopatía multifocal progresiva. La presencia de reacciones adversas (RAM) también fue un motivo de cambio. Se recogió como

intolerancia aquellos pacientes que presentaron alteraciones en el lugar de la inyección. La mala adherencia por rechazo al tratamiento inyectable también fue un factor que influyó en el cambio de la medicación en un pequeño grupo de pacientes.

Tabla 5. Motivos que provocaron el cambio de tratamiento.

En adelante, todos los resultados se refieren a los 69 pacientes que acabaron el estudio completo.

| Motivo de cambio | Pacientes (%) |
|-----------------------------------|---------------|
| Riesgo RAM | 9,6 |
| Ineficacia/ Progresión enfermedad | 39,8 |
| RAM/ Intolerancia | 47,9 |
| Mala adherencia | 2,7 |

4.3 ADHERENCIA

4.3.1 Cambios en la adherencia

Los valores de adherencia auto-reportada por los pacientes mediante el cuestionario de Morisky-Green presentaron variaciones en cada una de las etapas de la investigación, tanto para el resultado total del cuestionario, que permite clasificar a los pacientes como adherentes o no adherentes, como para las preguntas concretas que conforman el cuestionario.

La evolución de la adherencia de los pacientes del estudio en cada una de las visitas programadas se recoge en la tabla 6.

Tabla 6. Número y porcentaje de pacientes cumplidores e incumplidores en cada fase del estudio.

| | Visita basal | | Seguimiento +3m | | Seguimiento +12m | |
|--------------------------|--------------|----|-----------------|----|------------------|----|
| Pacientes no cumplidores | 49.3% | 34 | 31.9% | 22 | 27.5% | 19 |
| Pacientes cumplidores | 50.7% | 35 | 68.1% | 47 | 72.5% | 50 |

Teniendo en cuenta la evolución de la adherencia de los pacientes entre el inicio y el final del estudio (visita basal vs visita +12m) éstos se pueden clasificar en varios grupos (Tabla 7).

Tabla 7. Porcentaje y número de pacientes en cada uno de los grupos en los que se pueden clasificar en función de su adherencia al inicio y al final del estudio (+12m).

| | Pacientes * | |
|-------------------------|-------------|----|
| Cumplidor-cumplidor | 39.7 % | 29 |
| Incumplidor-cumplidor | 28.8 % | 21 |
| Incumplidor-incumplidor | 17.8 % | 13 |
| Cumplidor-incumplidor | 8.2 % | 6 |

*Teniendo en cuenta que se produce la pérdida de 4 pacientes, un 2.9% de los mismos.

Como se puede observar en la tabla 7, de los 34 pacientes incumplidores al inicio (49.3%), 13 siguieron siéndolo a los 12 meses, mientras que 21 pasaron

a ser cumplidores. Esta variación en el cumplimiento fue estadísticamente significativa ($p=0.00$).

En todas las fases del estudio, el motivo principal de no adherencia señalado por los pacientes fue por olvido de la toma de la medicación, aunque todos los parámetros mejoraron (Tabla 8).

Tabla 8. Respuestas a las cuatro preguntas del cuestionario Morisky-Green.

| | Visita basal | Seguimiento +3m | Seguimiento +12m |
|--|--------------|-----------------|------------------|
| Olvida tomar la medicación | 32.9% | 21.9% | 24.6% |
| Toma la medicación a la hora indicada | 82.2% | 91.8% | 94.2% |
| Deja de tomar la medicación si se encuentra bien | 15.1% | 2.7% | 1.4% |
| Deja de tomar la medicación si se encuentra mal | 23.3% | 4.1% | 5.5% |

4.4. CALIDAD DE VIDA

4.4.1 Cambios en la calidad de vida

En cuanto a los dos grandes subtotales **Salud mental** y **Salud física** del cuestionario MSQOL-54, se observa un aumento estadísticamente significativo entre la puntuación de calidad de vida en la visita basal y la segunda visita (+3m) ($p=0.00$ para ambos subtotales) y entre la puntuación en la visita basal y la tercera visita (+12m) ($p=0.00$ para ambos subtotales). Por el contrario, no se observó variación estadísticamente significativa entre los valores obtenidos en las visitas de seguimiento ($p=1$), ya que, como se puede observar en la tabla 9, los valores medios obtenidos son muy similares. Como se observa en la tabla 9, el aumento total de la puntuación media es de más de 6 puntos en el caso de salud física, y más de 10 puntos en salud mental.

Tabla 9. Puntuaciones medias para los subtotales del cuestionario MSQOL-54 en cada una de las visitas del estudio.

| | Visita Basal | 2ª Visita (Seguimiento) +3m | 3ª Visita (Seguimiento) +12m |
|-----------------------|---------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Subtotal Salud física | 53.47 ± 25.08 | 63.07 ± 22.56* | 62.91 ± 22.35* |
| Subtotal Salud mental | 58.22 ± 23.80 | 70.07 ± 21.24* | 68.84 ± 19.79* |

* $p<0.05$ respecto a visita basal

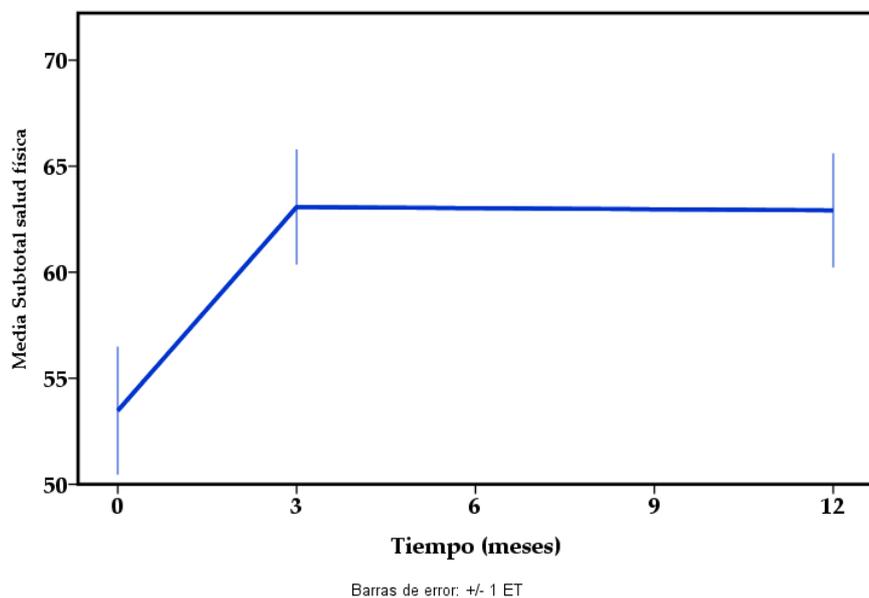


Figura 21. Representación gráfica de la evolución en las puntuaciones del subtotal “Salud física” del cuestionario MSQOL-54 para cada una de las visitas del estudio.

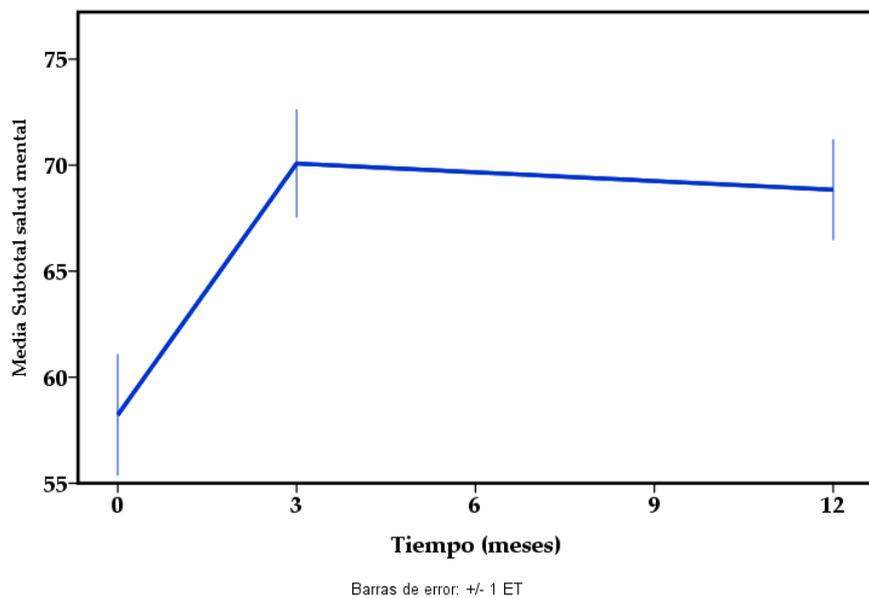


Figura 22. Representación gráfica de la evolución en las puntuaciones del subtotal “Salud mental” del cuestionario MSQOL-54 para cada una de las visitas del estudio

4.4.1.1 Dimensiones del cuestionario MSQOL-54

Los resultados medios obtenidos para cada una de las 12 dimensiones del cuestionario se recogen en la tabla 10. En la tabla 11 se recogen las puntuaciones correspondientes a los dos ítems individuales del cuestionario.

Resultados para las 12 dimensiones principales del cuestionario:

-Salud física. Se observa un aumento estadísticamente significativo en la puntuación media de esta subescala entre la primera y la segunda visitas ($p=0.005$). Sin embargo, no hubo diferencia entre las puntuaciones obtenidas entre la primera y la tercera visita ($p=0.06$) ni entre la segunda y tercera visita ($p=1$) debido a una disminución de la puntuación en esta última.

-Limitaciones de rol por problemas físicos: Se observa un aumento significativo en la puntuación media de esta subescala entre la primera y la segunda visitas ($p=0.003$) y entre la primera y la tercera visita ($p=0.005$). Sin embargo, no hubo diferencia entre las puntuaciones obtenidas entre la segunda y tercera visita ($p=1$) debido a una ligera disminución de la puntuación en esta última.

-Limitaciones por problemas emocionales: Se observa un aumento significativo en la puntuación media de esta subescala entre la primera y la segunda visitas ($p=0.002$) y entre la primera y la tercera visita ($p=0.005$), aunque no hubo diferencia entre las puntuaciones obtenidas entre la segunda y tercera visita, ya que se mantienen prácticamente iguales ($p=1$).

-Dolor: Se observa un aumento significativo en la puntuación media de esta subescala entre la primera y la segunda visitas ($p=0.00$) y entre la primera y la tercera visita ($p=0.005$), aunque no hubo diferencia significativa entre las puntuaciones obtenidas entre la segunda y tercera visita ($p=1$).

-Bienestar emocional: Se observa un aumento significativo en la puntuación media de esta subescala entre la primera y la segunda visitas ($p=0.00$) y entre la primera y la tercera visita ($p=0.00$), aunque no hubo diferencia significativa entre las puntuaciones obtenidas entre la segunda y tercera visita ($p=1$) debido a una pequeña disminución en la puntuación en esta última.

Tabla 10. Puntuaciones medias de las 12 dimensiones que forman el cuestionario MSQOL-54 en cada una de las tres visitas del estudio

*p<0.05 respecto a visita basal

| Dimensiones | Visita Basal | 2ª Visita (Seguimiento) +3m | 3ª Visita (Seguimiento) +12m |
|---|---------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Salud física | 60.07 ± 32.93 | 69.78 ± 25.51* | 67.18 ± 29.49* |
| Limitaciones de rol por problemas físicos | 51.99 ± 36.40 | 63.67 ± 33.30* | 63.50 ± 32.84* |
| Limitaciones por problemas emocionales | 63.40 ± 31.57 | 74.51 ± 27.07* | 74.41 ± 24.69* |
| Dolor | 57.46 ± 31.55 | 70.58 ± 27.01* | 71.21 ± 30.76* |
| Bienestar emocional | 57.40 ± 23.91 | 68.37 ± 21.94* | 67.69 ± 19.25* |
| Energía | 43.98 ± 25.63 | 52.82 ± 27.76* | 51.21 ± 25.36* |
| Percepción de la salud | 42.46 ± 24.60 | 51.66 ± 22.82* | 49.59 ± 22.51* |
| Función social | 60.38 ± 26.56 | 72.70 ± 25.40* | 72.21 ± 23.33* |
| Función cognitiva | 59.16 ± 29.88 | 70.90 ± 29.15* | 68.08 ± 27.87* |
| Preocupación por la salud | 53.91 ± 28.48 | 68.84 ± 25* | 65.77 ± 27.00* |
| Calidad de vida en general | 55.18 ± 23.52 | 67.9 ± 18.6* | 66.8 ± 18.33* |
| Función sexual | 62.8 ± 36.9 | 73.55 ± 33.57* | 74.16 ± 30.29* |

-Energía: Se observa un aumento significativo en la puntuación media de esta subescala entre la primera y la segunda visitas ($p=0.008$) y entre la primera y la tercera visita ($p=0.043$), aunque no hubo diferencia entre las puntuaciones obtenidas entre la segunda y tercera visita ($p=1$).

-Percepción de la salud: Se observa un aumento significativo en la puntuación media de esta subescala entre la primera y la segunda visitas ($p=0.002$) y entre la primera y la tercera visita ($p=0.042$), aunque no hubo diferencia entre las puntuaciones obtenidas entre la segunda y tercera visita ($p=1$).

-Función social: Se observa un aumento significativo en la puntuación media de esta subescala entre la primera y la segunda visitas ($p=0.00$), y la primera y la tercera visita ($p=0.00$) y por otro lado entre la segunda y la tercera las puntuaciones obtenidas son similares, por lo que no hubo diferencia significativa ($p=1$).

- **Función cognitiva:** Se observa un aumento significativo en la puntuación media de esta subescala entre la primera y la segunda visitas ($p=0.001$) y entre la primera y la tercera visita ($p=0.011$), aunque no hubo diferencia entre las puntuaciones obtenidas entre la segunda y tercera visita ($p=0.54$).

- **Preocupación por la salud:** Se observa un aumento significativo en la puntuación media de esta subescala entre la primera y la segunda visitas ($p=0.00$) y entre la primera y la tercera visita ($p=0.002$), aunque no hubo diferencia entre las puntuaciones obtenidas entre la segunda y tercera visita ($p=0.48$).

- **Calidad de vida en general:** Se observa un aumento significativo en la puntuación media de esta subescala entre la primera y la segunda visitas ($p=0.00$) y entre la primera y la tercera visita ($p=0.00$), aunque no hubo diferencia entre las puntuaciones obtenidas entre la segunda y tercera visita ($p=1$).

-**Función sexual:** Se observa un aumento significativo en la puntuación media de esta subescala entre la primera y la segunda visitas ($p=0.00$), y entre la primera y la tercera visita ($p=0.008$), pero no entre la segunda y la tercera ($p=1$).

4.4.1.2 Ítems individuales del cuestionario MSQOL-54

Tabla 11. Puntuación media de los dos ítems individuales que forman parte del cuestionario MSQOL-54 en cada una de las tres fases del estudio.

| Ítems | Visita Basal | 2ª Visita (Seguimiento) +3m | 3ª Visita (Seguimiento) +12m |
|------------------------------------|---------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Satisfacción con la función sexual | 52.17 ± 37.06 | 61.23 ± 33.9* | 58.33 ± 35 |
| Cambio en el estado de salud | 41.66 ± 25.6 | 58.69 ± 24.18* | 52.21 ± 26.94* |

* $p<0.05$ respecto a visita basal

En el ítem “satisfacción con la función sexual” se observa una mejora significativa de la puntuación entre la primera y la segunda visita ($p=0.14$) pero posteriormente se produjo una ligera disminución de la misma no significativa entre las visitas 2 y 3. Por ello, entre la puntuación de la primera visita (basal) y la de la tercera y última (+12m) no hay diferencia significativa ($p=0.461$) (Figura 23).

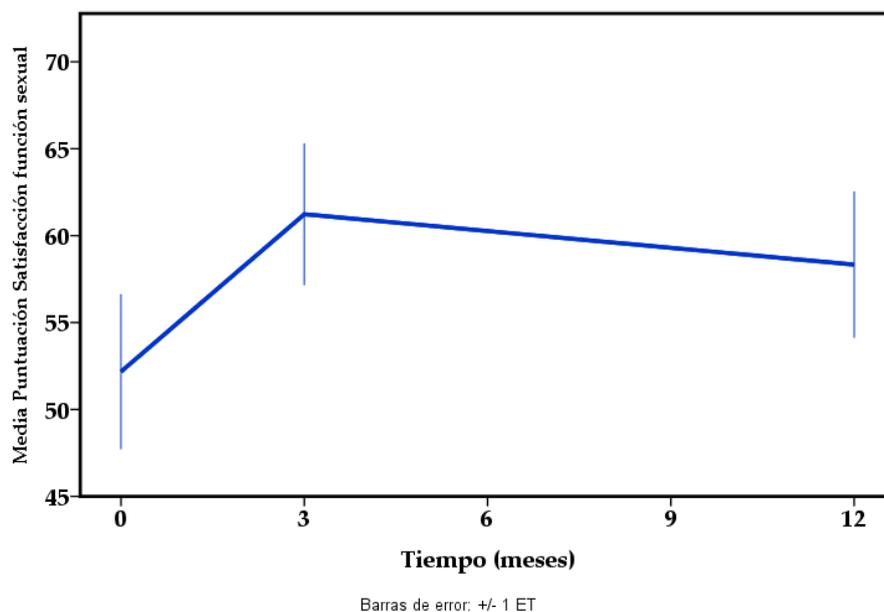


Figura 23. Representación gráfica de las puntuaciones medias obtenidas por los pacientes para el ítem “satisfacción sobre la función sexual” en cada una de las visitas del estudio.

En cuanto al último ítem individual que se centra en los cambios de la salud del paciente experimentados en el último año, se encontró un aumento de la puntuación estadísticamente significativo entre la primera y segunda visita (+3m) ($p=0.00$) y entre la primera y tercera visita ($p=0.01$). Posteriormente, al igual que en otras de las dimensiones del cuestionario, se observa una disminución no significativa de la puntuación entre la segunda y tercera visita ($p=0.1$) (Figura 24).

En el caso de satisfacción con la función sexual el aumento final de la puntuación media fue de hasta 6 puntos, mientras que en el caso de cambio en el estado de salud fue de 10.5 puntos.

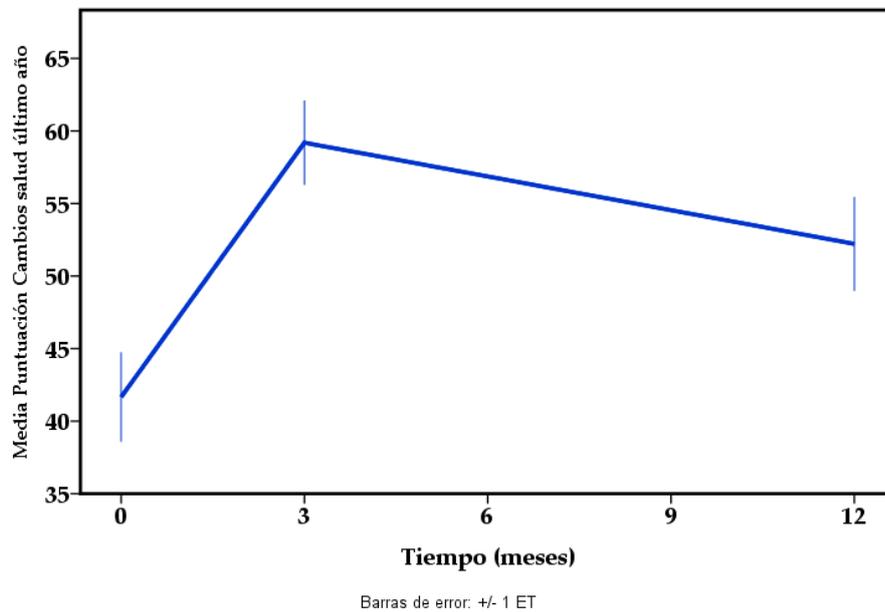


Figura 24. Representación gráfica de las puntuaciones medias obtenidas en cada una de las tres visitas del estudio en el ítem individual “cambios en la salud en el último año”.

4.4.2 Cambio en la calidad de vida en función de la adherencia inicial del paciente al tratamiento.

Al analizar los subtotales de salud física y salud mental obtenidos a partir del cuestionario MSQOL-54 en función de la adherencia inicial de los pacientes, se observa que en ambos subtotales se obtuvo una evolución similar de la puntuación en función de la adherencia o cumplimiento inicial.

Tabla 12. Valores medios de los subtotaes salud física y salud mental en cada una de las visitas del estudio en función de la adherencia inicial de los pacientes.

* $p < 0.05$ respecto a visita basal

| | Cumplidor visita basal | Visita 1 (Basal) | 2ª Visita (Seguimiento) +3m | 3ª Visita (Seguimiento) +12m |
|--------------|---------------------------|---------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Salud física | No | 47.57 ± 26.06 | 62.93 ± 23.09* | 61.88 ± 23.07* |
| | Sí | 59.2 ± 23.02 | 63.21 ± 22.37 | 63.92 ± 21.92 |
| Salud mental | No | 53.52 ± 23.34 | 69.96 ± 19.86* | 67.34 ± 21.22* |
| | Sí | 62.78 ± 23.67 | 70.18 ± 22.78 | 70.29 ± 15.5 |

4.4.2.1 Subtotal Salud física

En el grupo de pacientes no adherentes al inicio, como se puede observar en la gráfica de la figura 25, se observó un aumento significativo en la puntuación de este subtotal entre la primera y segunda visita ($p=0.00$) y entre la primera y la última visita ($p=0.000$). Mientras que entre la segunda y tercera visitas la puntuación disminuyó ligeramente de forma no significativa ($p=1$). El aumento total de la puntuación media para pacientes no adherentes al inicio, fue de 14.31 puntos, mientras que en el caso de los adherentes fue de 4.72.

Por otro lado, en el grupo de pacientes que inició el estudio como cumplidores, la evolución es diferente, ya que, aunque se observó una pequeña mejora en la puntuación, ésta no fue significativa en ninguna de las fases del estudio ($p=0.4$ y $p=1$ respectivamente para la primera y segunda visita de seguimiento).

Como se puede observar gráficamente, la puntuación de partida en ambos grupos de pacientes es diferente, aunque esta diferencia no fue significativa ($p=0.053$). Aun así, sí que se encontró una diferencia significativa en la variación de la puntuación del subtotal Salud física entre los dos grupos de pacientes en función de su adherencia inicial ($p=0.000$) a lo largo del estudio.

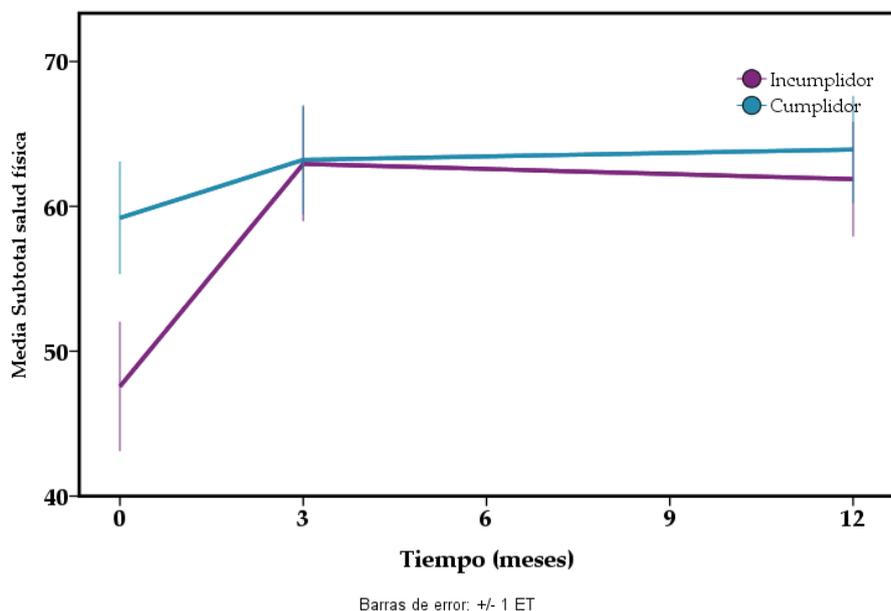


Figura 25. Representación gráfica de las puntuaciones medias del subtotal de salud física en cada una de las fases del estudio.

4.4.2.2 Subtotal Salud mental

En este subtotal las puntuaciones siguen la misma tendencia que en el anterior. Para el grupo de pacientes incumplidores al inicio, existe un aumento significativo de la puntuación tanto entre la primera y segunda visita ($p=0.00$) como entre la primera y la tercera ($p=0.00$) pero no fue así entre la segunda y tercera visitas del estudio ($p=0.86$) (Figura 26).

Por otro lado, en el grupo de pacientes que iniciaron el estudio siendo cumplidores, se observó un aumento inicial de la puntuación no significativo ($p=0.09$) entre las dos primeras visitas, y entre la primera y la tercera ($p=0.07$). Entre la segunda y tercera visita la puntuación se mantuvo prácticamente constante.

Por otro lado, se encontró una diferencia significativa entre la puntuación de partida en ambos grupos de pacientes, adherentes y no adherentes al inicio del estudio ($p=0.000$). Además, la variación de la puntuación del subtotal Salud física entre los dos grupos de pacientes en función de su adherencia inicial también fue significativa ($p=0.000$) a lo largo del estudio. El aumento de la puntuación media

al final del estudio fue de 13.8 puntos en el grupo de pacientes no adherentes al inicio, mientras que fue de 7.5.

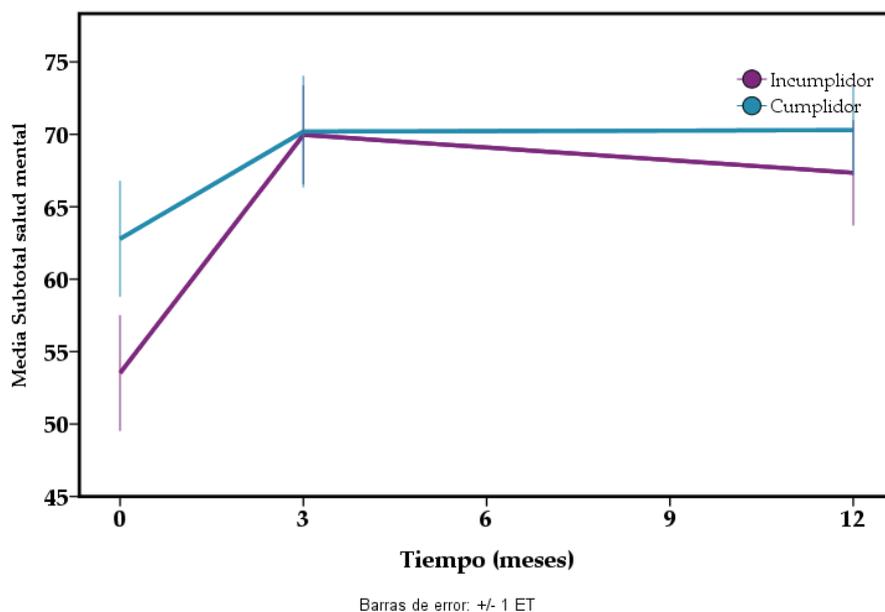


Figura 26. Representación gráfica de las puntuaciones medias del subtotal de salud mental en cada una de las fases del estudio en función de la adherencia inicial del paciente.

4.4.2.3 Dimensiones del cuestionario MSQOL-54

Las puntuaciones medias de los pacientes en las tres fases del estudio se encuentran recogidas en la tabla 13. La evolución de las puntuaciones medias de cada dimensión del cuestionario tanto para pacientes cumplidores como no cumplidores fueron:

-Salud física: En la línea de las tendencias generales observadas en el estudio, en el grupo de pacientes no cumplidores al inicio, se observa una mejora significativa de la puntuación entre la primera y la segunda visita ($p=0.00$) y entre la primera y tercera visita ($p=0.00$) pero no entre la segunda y la tercera ($p=0.42$).

También siguiendo la tendencia general, en el grupo de pacientes cumplidores al inicio, la variación de la puntuación a lo largo del estudio no fue significativa ($p=1$ en todas las visitas del estudio).

Aunque se puede observar que la puntuación de salida de ambos grupos para la dimensión salud física era distinta, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p= 0.1$). Pero, por otro lado, sí que se encontró una diferencia significativa entre la variación de la puntuación de la dimensión salud física entre los dos grupos de pacientes en función de su adherencia inicial ($p=0.001$) a lo largo del estudio.

-Limitaciones de rol por problemas físicos: en el grupo de pacientes no cumplidores al inicio, se observa una mejora significativa de la puntuación entre la primera y la segunda visita ($p=0.00$) y entre la primera y tercera visita ($p=0.04$) pero no entre la segunda y la tercera ($p=0.22$).

También siguiendo la tendencia general, en el grupo de pacientes cumplidores al inicio, la variación de la puntuación a lo largo del estudio no fue significativa ni entre la primera y segunda visita, ni entre la primera y tercera y finalmente tampoco entre la segunda y la tercera visitas ($p=0.91$, $p=0.12$ y $p=0.29$ respectivamente).

Aunque se puede observar que la puntuación de salida de ambos grupos para la dimensión salud física era distinta, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p= 0.08$). Pero, por otro lado, sí que se encontró una diferencia significativa entre la variación de la puntuación de esta dimensión entre los dos grupos de pacientes en función de su adherencia inicial ($p=0.001$) a lo largo del estudio.

-Limitaciones por problemas emocionales: en el grupo de pacientes no cumplidores al inicio, se observa una mejora significativa de la puntuación entre la primera y la segunda visita ($p=0.00$) y entre la primera y tercera visita ($p=0.02$) pero no entre la segunda y la tercera ($p=1$).

En el grupo de pacientes cumplidores al inicio, la variación de la puntuación a lo largo del estudio no fue significativa ni entre la primera y segunda visita,

ni entre la primera y tercera y finalmente tampoco entre la segunda y la tercera visitas ($p=0.62$, $p=0.22$ y $p=1$ respectivamente).

Aunque se puede observar que la puntuación de salida de ambos grupos para la dimensión salud física era distinta, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p= 0.1$). Pero, por otro lado, sí que se encontró una diferencia significativa entre la variación de la puntuación de esta dimensión entre los dos grupos de pacientes en función de su adherencia inicial ($p=0.000$) a lo largo del estudio.

Tabla 13. Puntuación media de las 12 dimensiones del cuestionario MSQOL-54 para cada una de las visitas del estudio en función de la adherencia inicial de los pacientes.

*p<0.05 respecto a visita basal

| | Cumplidor visita basal | Visita 1 (Basal) | 2ª Visita (Seguimiento) +3m | 3ª Visita (Seguimiento) +12m |
|--|---------------------------|---------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Salud física | No | 53.67 ± 33.96 | 71.02 ± 29.66* | 67 ± 31.71* |
| | Sí | 66.28±31.13 | 68.57 ± 29.74 | 67.37 ± 27.62 |
| Limitaciones de rol por problemas físicos | No | 44.30 ± 37.98 | 63.05 ± 35.86* | 57.05 ± 35.89* |
| | Sí | 59.46 ± 33.67 | 64.28 ± 31.12 | 69.75 ± 28.71 |
| Limitaciones por problemas emocionales | No | 58.33 ± 32.75 | 75.24 ± 25.57* | 71.81 ± 25.29* |
| | Sí | 68.33 ± 30.03 | 73.81 ± 29.64 | 76.93 ± 24.19 |
| Dolor | No | 51.17 ± 33.67 | 69.06 ± 30.63* | 66.87 ± 34.48* |
| | Sí | 63.57 ± 28.51 | 71.52 ± 23.38 | 75.42 ± 26.48 |
| Bienestar emocional | No | 53.7 ± 24.1 | 68.08 ± 21.81* | 67.05 ± 21.03* |
| | Sí | 61 ± 23.5 | 68.65 ± 22.39 | 68.31 ± 17.64 |
| Energía | No | 38.38 ± 26.76 | 51.76 ± 29.25* | 48.14 ± 28.15* |
| | Sí | 49.42 ± 23.6 | 53.85 ± 26.62 | 54.2 ± 22.34 |
| Percepción de la salud | No | 39.11 ± 22.64 | 56.47 ± 21.58* | 51.47 ± 23.91* |
| | Sí | 45.71 ± 26.29 | 47 ± 23.33 | 47.77 ± 21.24 |
| Función social | No | 52.45 ± 26.63 | 70.83 ± 28.59* | 69.36 ± 24.84* |
| | Sí | 68.09 ± 24.46 | 74.52 ± 22.13 | 74.99 ± 21.76 |
| Función cognitiva | No | 50.36 ± 32.6 | 67.94 ± 32.21* | 63.82 ± 30.62* |
| | Sí | 67.71 ± 24.53 | 73.78 ± 25.98 | 72.21 ± 24.66 |
| Preocupación por la salud | No | 51.76 ± 28.06 | 70.44 ± 25.32* | 64.22 ± 30.42* |
| | Sí | 56 ± 29.14 | 67.28 ± 24.95* | 67.28 ± 23.55* |
| Función sexual | No | 53.79 ± 39.73 | 72.79 ± 34.34* | 75.74 ± 27.78* |
| | Sí | 72.14 ± 31.76 | 74.29 ± 33.29 | 72.62 ± 32.87 |
| Calidad de vida | No | 50.8 ± 24.83 | 67.24 ± 19.08* | 66.82 ± 19.71* |
| | Sí | 59.4 ± 21.68 | 68.54 ± 18.37* | 66.77 ± 17.18 |

-Dolor: en el grupo de pacientes no cumplidores al inicio, se observa una mejora significativa de la puntuación entre la primera y la segunda visita ($p=0.00$) y entre la primera y tercera visita ($p=0.01$) pero no entre la segunda y la tercera ($p=1$).

En el grupo de pacientes cumplidores al inicio, la variación de la puntuación a lo largo del estudio no fue significativa ni entre la primera y segunda visita, ni entre la primera y tercera y finalmente tampoco entre la segunda y la tercera visitas ($p=0.18$, $p=0.08$ y $p=0.7$ respectivamente).

Aunque se puede observar que la puntuación de salida de ambos grupos para la dimensión salud física era distinta, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p= 0.1$). Pero, por otro lado, sí que se encontró una diferencia significativa entre la variación de la puntuación de la dimensión dolor entre los dos grupos de pacientes en función de su adherencia inicial ($p=0.000$) a lo largo del estudio.

-Bienestar emocional: en el grupo de pacientes no cumplidores al inicio, se observa una mejora significativa de la puntuación entre la primera y la segunda visita ($p=0.00$) y entre la primera y tercera visita ($p=0.00$) pero no entre la segunda y la tercera ($p=1$).

En el grupo de pacientes cumplidores al inicio, la variación de la puntuación a lo largo del estudio no fue significativa ni entre la primera y segunda visita, ni entre la primera y tercera y finalmente tampoco entre la segunda y la tercera visitas ($p=0.15$, $p=0.08$ y $p=1$ respectivamente).

Aunque se puede observar que la puntuación de salida de ambos grupos para la dimensión salud física era distinta, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p= 0.2$). Pero, por otro lado, sí que se encontró una diferencia significativa entre la variación de la puntuación de la dimensión bienestar emocional entre los dos grupos de pacientes en función de su adherencia inicial ($p=0.000$) a lo largo del estudio.

-Energía: en el grupo de pacientes no cumplidores al inicio, se observa una mejora significativa de la puntuación entre la primera y la segunda visita ($p=0.00$) y entre la primera y tercera visita ($p=0.05$) pero no entre la segunda y la tercera ($p=1$).

En el grupo de pacientes cumplidores al inicio, la variación de la puntuación a lo largo del estudio no fue significativa ni entre la primera y segunda visita, ni entre la primera y tercera y finalmente tampoco entre la segunda y la tercera visitas ($p=0.8$, $p=0.72$ y $p=1$ respectivamente).

Aunque se puede observar que la puntuación de salida de ambos grupos para la dimensión salud física era distinta, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p= 0.07$). Pero, por otro lado, sí que se encontró una diferencia significativa entre la variación de la puntuación de la dimensión energía entre los dos grupos de pacientes en función de su adherencia inicial ($p=0.004$) a lo largo del estudio.

-Percepción de la salud: en el grupo de pacientes no cumplidores al inicio, se observa una mejora significativa de la puntuación entre la primera y la segunda visita ($p=0.00$) y entre la primera y tercera visita ($p=0.00$) pero no entre la segunda y la tercera ($p=0.2$).

En el grupo de pacientes cumplidores al inicio, la variación de la puntuación a lo largo del estudio no fue significativa ni entre la primera y segunda visita, ni entre la primera y tercera y finalmente tampoco entre la segunda y la tercera visitas ($p=1$ en todos los casos).

Aunque se puede observar que la puntuación de salida de ambos grupos para la dimensión salud física era distinta, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p= 0.26$). Pero, por otro lado, sí que se encontró una diferencia significativa entre la variación de la puntuación de esta dimensión entre los dos grupos de pacientes en función de su adherencia inicial ($p=0.000$) a lo largo del estudio.

-Función social: en el grupo de pacientes no cumplidores al inicio, se observa una mejora significativa de la puntuación entre la primera y la segunda visita

($p=0.00$) y entre la primera y tercera visita ($p=0.00$) pero no entre la segunda y la tercera ($p=1$).

En el grupo de pacientes cumplidores al inicio, la variación de la puntuación a lo largo del estudio no fue significativa ni entre la primera y segunda visita, ni entre la primera y tercera y finalmente tampoco entre la segunda y la tercera visitas ($p=0.3$, $p=0.26$ y $p=1$).

Para esta dimensión, a diferencia de la mayoría, se observa diferencia estadísticamente significativa entre la puntuación media de salida de cumplidores y no cumplidores ($p=0.01$). Por otro lado, también que se encontró una diferencia significativa entre la variación de la puntuación de la dimensión función social entre los dos grupos de pacientes en función de su adherencia inicial ($p=0.001$) a lo largo del estudio.

-Función cognitiva: en el grupo de pacientes no cumplidores al inicio, se observa una mejora significativa de la puntuación entre la primera y la segunda visita ($p=0.00$) y entre la primera y tercera visita ($p=0.00$) pero no entre la segunda y la tercera ($p=0.52$).

En el grupo de pacientes cumplidores al inicio, la variación de la puntuación a lo largo del estudio no fue significativa ni entre la primera y segunda visita, ni entre la primera y tercera y finalmente tampoco entre la segunda y la tercera visitas ($p=0.3$, $p=0.26$ y $p=1$ respectivamente).

Aunque se puede observar que la puntuación de salida de ambos grupos para la dimensión salud física era distinta, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=1$). Pero, por otro lado, sí que se encontró una diferencia significativa entre la variación de la puntuación de esta dimensión entre los dos grupos de pacientes en función de su adherencia inicial ($p=0.000$) a lo largo del estudio.

-Preocupación por la salud: en el grupo de pacientes no cumplidores al inicio, se observa una mejora significativa de la puntuación entre la primera y la segunda visita ($p=0.00$) y entre la primera y tercera visita ($p=0.02$) pero no entre la segunda y la tercera ($p=0.13$).

En el grupo de pacientes cumplidores al inicio, también se observa una mejora significativa entre la primera y la segunda visita ($p=0.03$) y entre la primera y la tercera ($p=0.05$). Al igual que en el resto de dimensiones, no se observa diferencia significativa entre la puntuación obtenida en la segunda y tercera visita ($p=1$).

Aunque se puede observar que la puntuación de salida de ambos grupos para la dimensión salud física era distinta, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.54$). Pero, por otro lado, sí que se encontró una diferencia significativa entre la variación de la puntuación de esta dimensión entre los dos grupos de pacientes en función de su adherencia inicial ($p=0.001$) a lo largo del estudio.

-Función sexual: en el grupo de pacientes no cumplidores al inicio, se observa una mejora significativa de la puntuación entre la primera y la segunda visita ($p=0.00$) y entre la primera y tercera visita ($p=0.00$) pero no entre la segunda y la tercera ($p=1$).

En el grupo de pacientes cumplidores al inicio, la variación de la puntuación a lo largo del estudio no fue significativa ni entre la primera y segunda visita, ni entre la primera y tercera y finalmente tampoco entre la segunda y la tercera visitas ($p=1$ en todos los casos).

Para esta dimensión, al igual que en el caso de "Función social", se observa diferencia estadísticamente significativa en la puntuación media de salida de cumplidores y no cumplidores ($p=0.03$). También se encontró diferencia significativa entre la variación de la puntuación de esta dimensión entre los dos grupos de pacientes en función de su adherencia inicial ($p=0.025$) a lo largo del estudio.

-Calidad de vida: en el grupo de pacientes no cumplidores al inicio, se observa una mejora significativa de la puntuación entre la primera y la segunda visita ($p=0.00$) y entre la primera y tercera visita ($p=0.00$) pero no entre la segunda y la tercera ($p=1$).

En el grupo de pacientes cumplidores al inicio, también se observa una mejora significativa entre la primera y la segunda visita ($p=0.04$) pero no entre la primera y la tercera ($p=0.17$). Este hecho podría deberse a que en la puntuación

media de la última visita (+12m) es inferior a la obtenida en la segunda visita (+3m). Al igual que en el resto de dimensiones, no se observa diferencia significativa entre la puntuación obtenida en la segunda y tercera visita ($p=1$).

Aunque se puede observar que la puntuación de salida de ambos grupos para la dimensión salud física era distinta, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p= 0.1$). Pero, por otro lado, sí que se encontró una diferencia significativa entre la variación de la puntuación de esta dimensión entre los dos grupos de pacientes en función de su adherencia inicial ($p=0.000$) a lo largo del estudio.

4.4.2.4 Ítems individuales del cuestionario MSQOL-54

En el caso de los pacientes que iniciaron el estudio siendo no cumplidores, en el ítem “satisfacción sexual” se observa un aumento significativo de la puntuación media entre la primera y la segunda visita ($p=0.004$), pero no entre la primera y la tercera ($p=0.2$) debido a una disminución en la puntuación media en esta última (Figura 27).

Al igual que en la mayoría de las dimensiones, tampoco hubo diferencia significativa entre las puntuaciones obtenidas en la segunda y la tercera visita ($p=1$) para este grupo de pacientes.

Tabla 14. Puntuación media de los dos ítems individuales que forman parte del cuestionario MSQOL-54 en cada una de las tres fases del estudio en función de la adherencia inicial del paciente.

| | Cumplidor visita basal | Visita 1 (Basal) | 2ª Visita (Seguimiento) +3m | 3ª Visita (Seguimiento) +12m |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Satisfacción con la función sexual | No | 46.32 ± 38.5 | 61.02 ± 33.81* | 57.35 ± 36.16 |
| | Sí | 57.85 ± 35.23 | 61.42 ± 34.48 | 59.28 ± 34.34 |
| Cambio en el estado de salud | No | 36.02 ± 25.51 | 61.76 ± 24.02* | 53.02 ± 27.19* |
| | Sí | 47.14 ± 24.83 | 55.71 ± 24.31 | 51.42 ± 27.07 |

* $p<0.05$ respecto a visita basal

Por otro lado, en el grupo de pacientes que comenzaron siendo cumplidores, no se observó una variación significativa de las puntuaciones media en ninguna de las dos visitas de seguimiento respecto a la basal ni entre las dos visitas de seguimiento ($p=1$ en todos los casos).

La puntuación media de salida en este ítem no presentó diferencia significativa entre el grupo de pacientes cumplidores al inicio y no cumplidores ($p=0.198$).

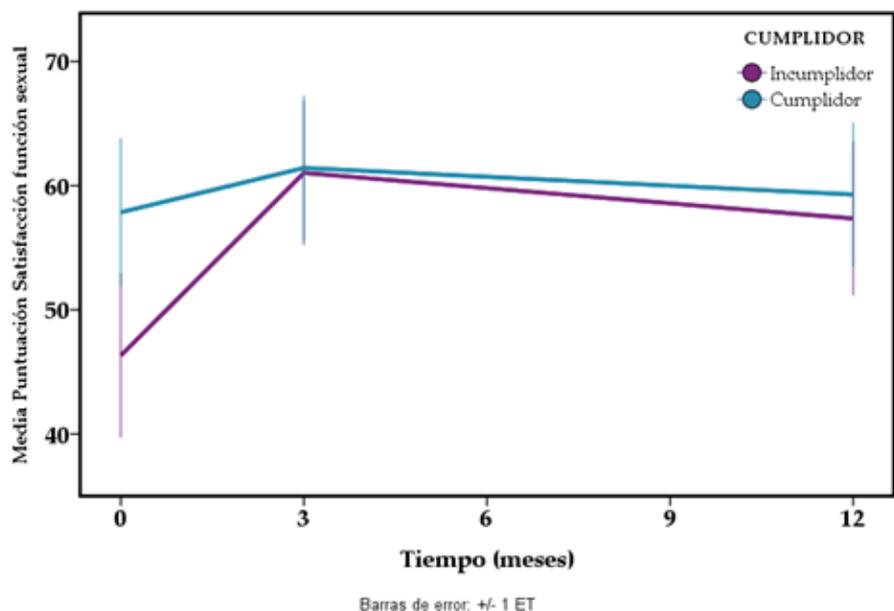


Figura 27. Representación gráfica de las puntuaciones medias del ítem “satisfacción con la función sexual”, en cada una de las fases del estudio en función de la adherencia inicial del paciente

En cuanto al ítem “Cambio en el estado de salud”, que compara el estado de salud del paciente en el momento de la realización del cuestionario, con cómo se encontraba un año antes, se cumple la tendencia general que se observa en la mayoría de dimensiones de este cuestionario. En el grupo de pacientes no cumplidores al inicio, se produce una mejora de la puntuación estadísticamente significativa en las dos visitas de seguimiento respecto a la visita basal ($p=0.00$ y $p=0.005$ respectivamente). Sin embargo, no se observa variación significativa de la puntuación entre las dos visitas de seguimiento ($p=0.162$). (Figura 28)

Por otro lado, en el grupo de pacientes cumplidores al inicio no se observa diferencia significativa entre la visita basal y las dos posteriores ($p=0.208$ y $p=1$) ni entre las dos visitas de seguimiento ($p=0.998$).

Además, aunque como se puede observar gráficamente las puntuaciones medias al inicio del estudio fueron diferentes entre el grupo de pacientes cumplidores y no cumplidores, aunque esta diferencia no fue significativa ($p=0.07$).

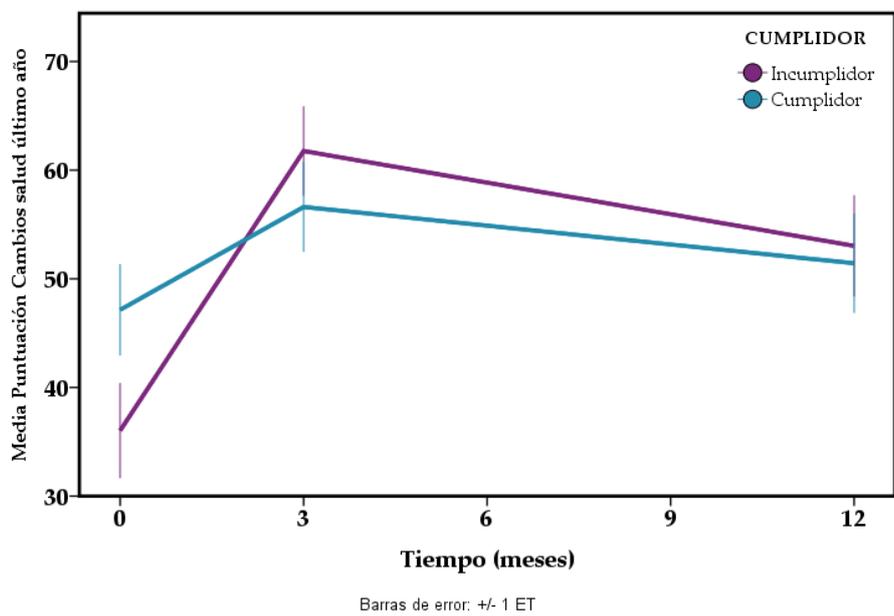


Figura 28. Representación gráfica de las puntuaciones medias del ítem “cambios en el estado de salud en el último año”, en cada una de las fases del estudio en función de la adherencia inicial del paciente.

4.5 SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO

4.5.1 Cambio de la satisfacción con el tratamiento

Los valores medios obtenidos en las 4 dimensiones del cuestionario TSQM se recogen en la tabla 15.

Tabla 15. Puntuaciones medias obtenidas en el cuestionario TSQM \pm Desviación estándar para cada una de las tres visitas del estudio.

| Dimensiones | Visita 1 (Basal) | Visita 2 Seguimiento +3m | Visita 3 Seguimiento +12m |
|--------------------------|---------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Eficacia del tratamiento | 54.42 \pm 30.36 | 73.02 \pm 23.44* | 72.80 \pm 21.37* |
| Efectos adversos | 64.31 \pm 33.72 | 88.58 \pm 19.61* | 88.68 \pm 18.99* |
| Conveniencia | 56.36 \pm 27.33 | 87.11 \pm 16.97* | 85.02 \pm 18.47* |
| Satisfacción global | 61.69 \pm 28.64 | 79.81 \pm 19.67* | 79.95 \pm 20.85* |

*p<0.05 respecto a visita basal

Para todas las dimensiones (eficacia del tratamiento, efectos adversos, conveniencia y satisfacción global) la evolución de la puntuación en cada visita del estudio siguió una tendencia similar. Como se puede observar en la tabla 15 y en las figuras 29a y 29b, se produjo un aumento estadísticamente significativo ($p=0.00$ en todas las subescalas) de la satisfacción con la medicación entre la primera y la segunda visita (+3m) y entre la primera y la tercera (+12m) ($p=0.00$ en todas las subescalas). Por otro lado, la puntuación tiende a estabilizarse entre la segunda y la tercera visita, presentando en algunos casos incluso tendencia a disminuir ligeramente de nuevo, como en el caso de la dimensión que se refiere a la conveniencia del tratamiento. De esta manera, no se observó variación significativa de la satisfacción entre la segunda y la tercera visita en ninguna de las 4 dimensiones debido a la ligera variación que se produce en la puntuación durante esta fase. Como se puede observar en la tabla 15, la dimensión “conveniencia” presentó una mejora de su puntuación en más de 30 puntos.

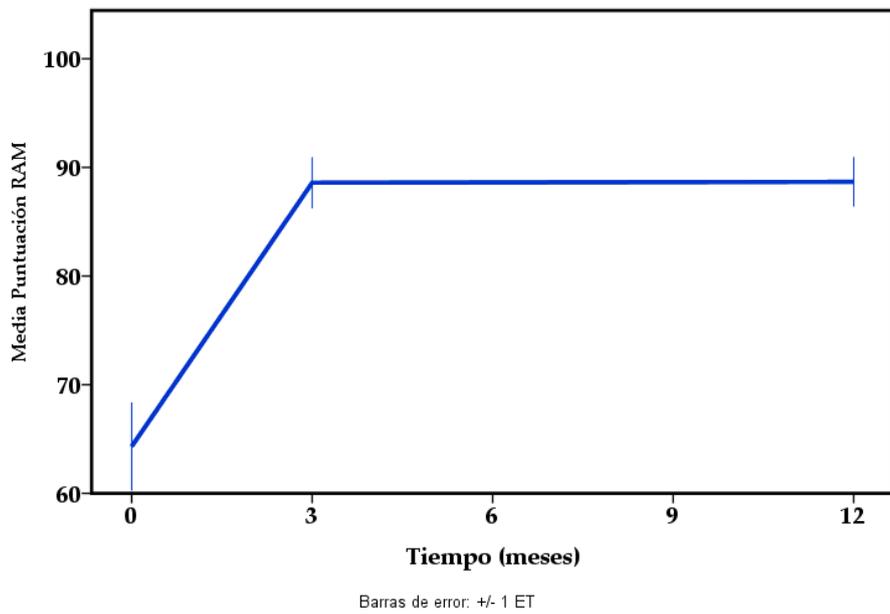
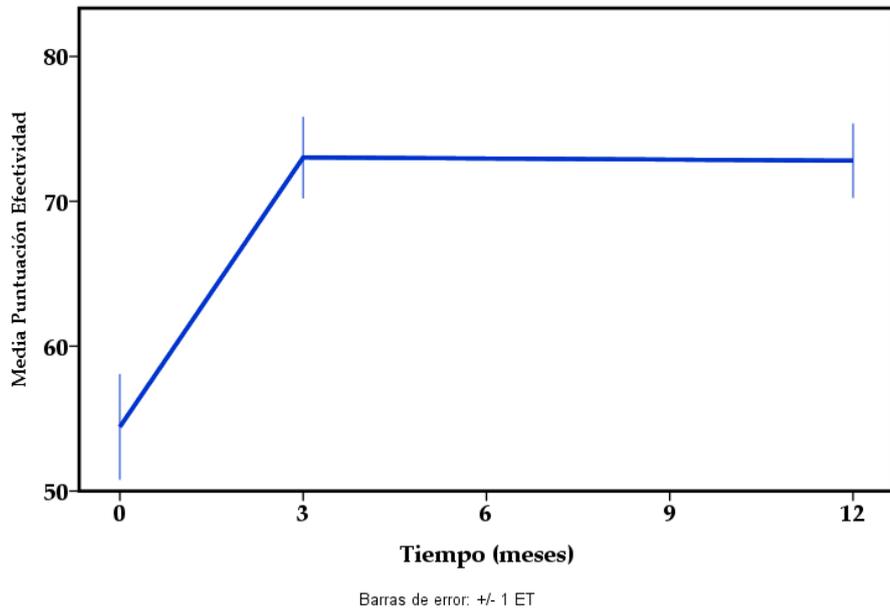
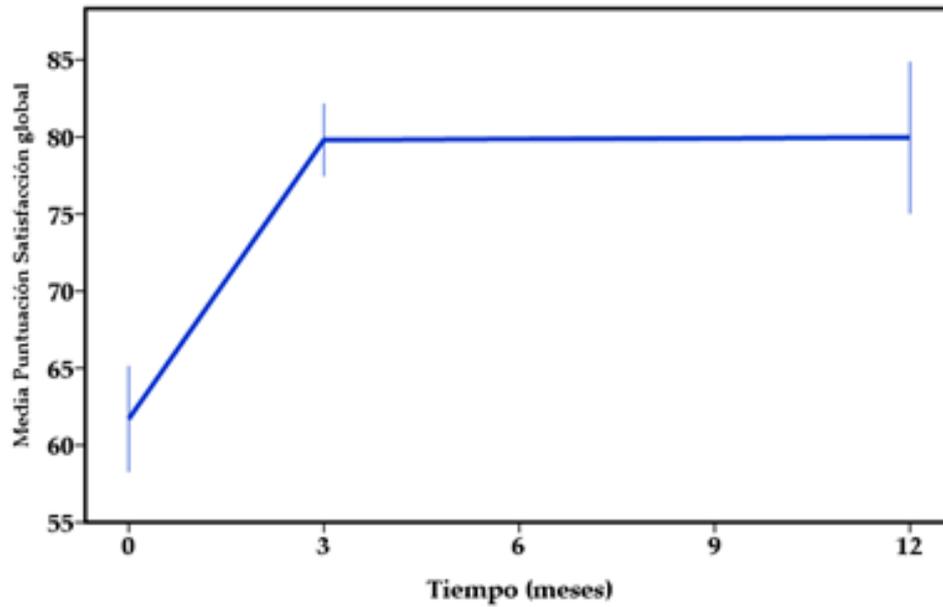
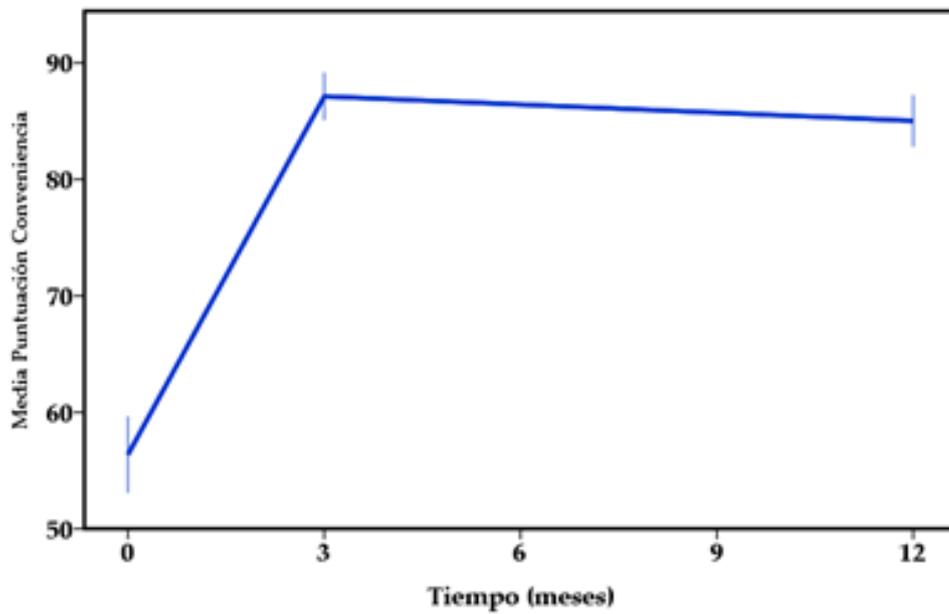


Figura 29a: Representación gráfica de las puntuaciones medias de las subescalas “Eficacia del tratamiento” y “Efectos adversos” del cuestionario TSQM.



Barras de error: +/- 1 ET



Barras de error: +/- 1 ET

Figura 29b: Representación gráfica de las puntuaciones medias de las subescalas "satisfacción global" y "conveniencia" del cuestionario TSQM.

4.5.2 Cambio en la satisfacción con el tratamiento en función de la adherencia inicial del paciente

En las 4 dimensiones del cuestionario también se produjeron variaciones en función de la adherencia inicial de los pacientes (tabla 16):

En este caso, se observa que los pacientes no cumplidores al inicio presentan una variación de hasta 35 puntos en la dimensión “Conveniencia).

Tabla 16. Puntuación media de las 4 dimensiones del cuestionario TSQM para cada una de las visitas del estudio en función de la adherencia inicial de los pacientes.

| | Cumplidor visita basal | Visita 1 (Basal) | Visita 2 Seguimiento +3m | Visita 3 Seguimiento +12m |
|--------------------------|------------------------|------------------|--------------------------|---------------------------|
| Eficacia del tratamiento | No | 43.30 ± 33.35 | 74.51 ± 26.31* | 77.30 ± 18.02* |
| | Sí | 65.23 ± 22.80 | 71.58 ± 20.55 | 68.43 ± 23.64 |
| Efectos adversos | No | 54.41 ± 38.11 | 87.31 ± 22.37* | 87.50 ± 21.63* |
| | Sí | 73.92 ± 25.92 | 89.82 ± 16.74* | 89.82 ± 16.26* |
| Conveniencia | No | 50.81 ± 26.63 | 84.64 ± 19.53* | 85.62 ± 18.59* |
| | Sí | 61.74 ± 27.3 | 89.52 ± 13.92* | 84.44 ± 18.61* |
| Satisfacción global | No | 52.10 ± 30.02 | 77.94 ± 21.34* | 74.69 ± 21.05* |
| | Sí | 71.02 ± 24.18 | 81.63 ± 18.02 | 75.52 ± 20.95 |

*p<0.05 respecto a visita basal

4.5.2.1 Eficacia del tratamiento

En el grupo de pacientes adherentes en la visita basal, no se produjo un cambio significativo en las puntuaciones del cuestionario satisfacción con la medicación en ninguna de las dos visitas de seguimiento (p=0.86 y p=1 respectivamente) En la figura 30 se observa un aumento no significativo entre la primera y segunda visita, pero una caída nuevamente de la puntuación en última fase del estudio, hasta quedar con una puntuación similar a la inicial.

Por otro lado, en el grupo de pacientes que iniciaron el estudio siendo no adherentes a la medicación o incumplidores, si se produce una mejora significativa en la satisfacción entre la primera y la segunda visita (p=0.00) y entre la primera y la tercera (p=0.00). Como se puede observar en la gráfica de la figura 30, entre

la segunda y la tercera visita, no hubo diferencia significativa ($p=1$) entre las puntuaciones obtenidas.

Entre ambos grupos de pacientes, cumplidores y no cumplidores, se observa una diferencia significativa entre las puntuaciones de partida ($p=0.002$) en la visita basal. Además, también se observa una diferencia en la evolución de la puntuación de los dos grupos de pacientes, cumplidores y no cumplidores ($p=0.000$).

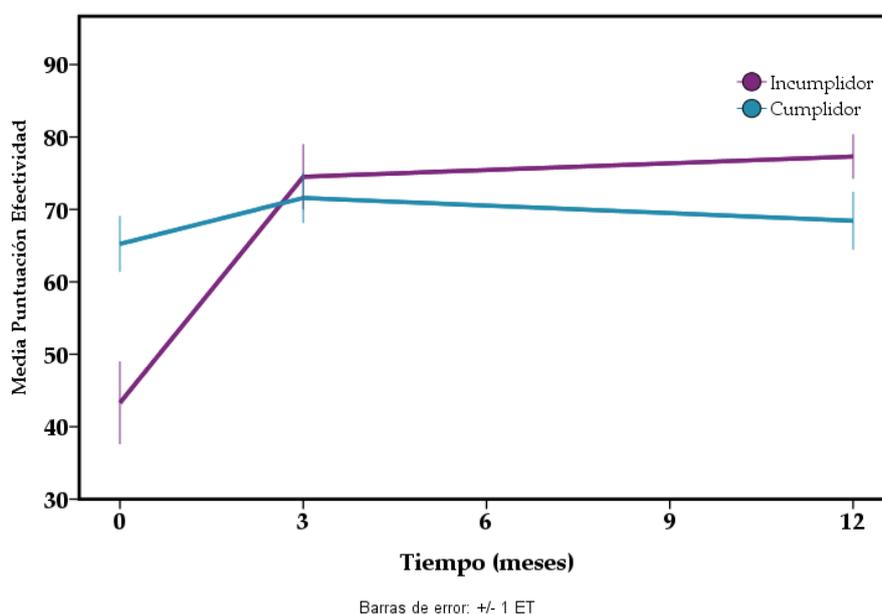


Figura 30: Representación gráfica de las medias de las puntuaciones obtenidas en la subescala “Eficacia del tratamiento” del cuestionario TSQM en función de la adherencia inicial de los pacientes.

4.5.2.2 Efectos secundarios

En el grupo de pacientes adherentes en la visita basal, se produjo una mejora significativa en la puntuación en esta subescala referente a los efectos adversos de la medicación en la segunda visita (+3m) ($p=0.01$). También se observa diferencia significativa ($p=0.006$) entre las puntuaciones de la visita basal y la última visita de seguimiento (+12m). Sin embargo, no hay diferencia significativa entre las puntuaciones obtenidas en las dos visitas de seguimiento (+3 y +12m) ($p=1$).

Por otro lado, en el grupo de pacientes que iniciaron el estudio siendo no adherentes a la medicación o incumplidores, también se produce una mejora significativa en la satisfacción entre la primera y la segunda visita ($p=0.00$) y entre la

primera y la tercera ($p=0.00$). Como se puede observar en la gráfica de la figura 31, entre la segunda y la tercera visita, no hubo diferencia significativa ($p=1$) entre las puntuaciones obtenidas, ya que esta se mantiene en valores similares.

Al igual que en la subescala anterior, se observa una diferencia significativa entre las puntuaciones de salida de ambos grupos de pacientes, cumplidores y no cumplidores ($p=0.015$). Además, también se observa una diferencia en la evolución de las puntuaciones de los dos grupos de pacientes, cumplidores y no cumplidores ($p=0.000$).

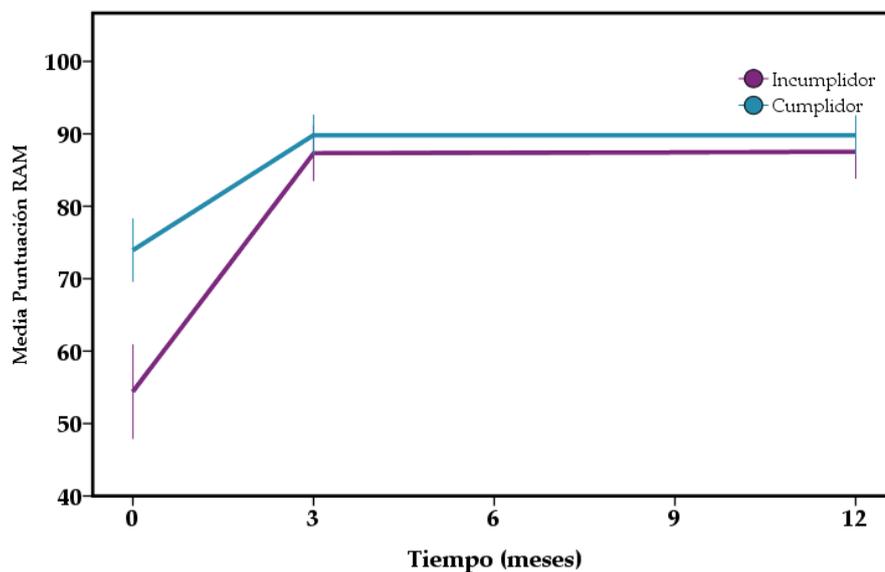


Figura 31: Representación gráfica de las medias de las puntuaciones obtenidas en la subescala “Efectos secundarios” del cuestionario TSQM en función de la adherencia inicial de los pacientes. Barras de error: ± 1 ET

4.5.2.3 Conveniencia

En el grupo de pacientes adherentes en la visita basal, se produjo una mejora significativa en la puntuación en esta subescala en la segunda visita (+3m) ($p=0.00$). También se observa diferencia significativa ($p=0.00$) entre las puntuaciones de la visita basal y la última visita de seguimiento (+12m). Sin embargo, no hay diferencia significativa entre las puntuaciones obtenidas en las dos visitas de seguimiento (+3 y +12m) ($p=0.12$).

Por otro lado, en el grupo de pacientes que iniciaron el estudio siendo no adherentes a la medicación o incumplidores, también se produce una mejora significativa en esta subescala entre la primera y la segunda visita ($p=0.00$) y entre la primera y la tercera ($p=0.00$). Como se puede observar en la figura 32, entre la segunda y la tercera visita, no hubo diferencia significativa ($p=1$) entre las puntuaciones obtenidas, que se mantienen prácticamente constantes.

Al contrario que en la subescala anterior, aunque se observa una diferencia entre las puntuaciones de salida de ambos grupos de pacientes, cumplidores y no cumplidores, esta no fue significativa ($p=0.09$).

Además, también se observa una diferencia en la evolución de las puntuaciones de los dos grupos de pacientes, cumplidores y no cumplidores ($p=0.000$).

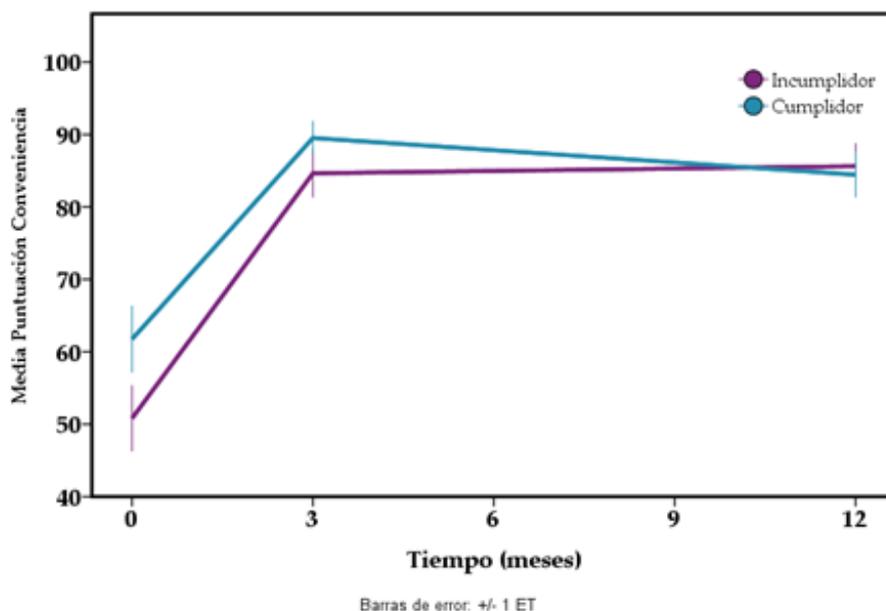


Figura 32: Representación gráfica de las medias de las puntuaciones obtenidas en la subescala “Conveniencia del tratamiento” del cuestionario TSQM en función de la adherencia inicial de los pacientes.

4.5.2.4 Satisfacción global

En el grupo de pacientes adherentes al inicio del estudio, no se produjo un cambio significativo en las puntuaciones de la subescala de satisfacción global en ninguna de las dos visitas de seguimiento ($p=0.13$ y $p=1$ respectivamente). En la figura 33 se observa un aumento no significativo entre la primera y segunda visita, pero una caída nuevamente de la puntuación en última fase del estudio, hasta quedar con una puntuación similar a la inicial.

Por otro lado, en el grupo de pacientes que iniciaron el estudio siendo no adherentes a la medicación, si se produce una mejora significativa en la satisfacción entre la primera y la segunda visita ($p=0.00$) y entre la primera y la tercera ($p=0.01$). Como se puede observar en la tabla 16, entre la segunda y la tercera visita, no hubo diferencia significativa ($p=0.98$) entre las puntuaciones obtenidas.

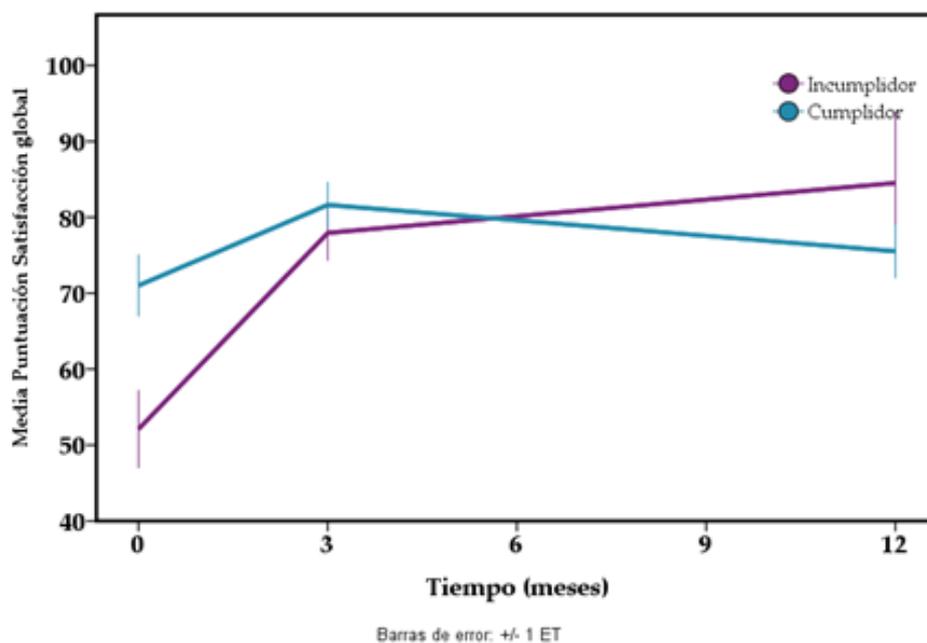


Figura 33: Representación gráfica de las medias de las puntuaciones obtenidas en la subescala “Satisfacción global” del cuestionario TSQM en función de la adherencia inicial de los pacientes.

Se observa una diferencia significativa entre las puntuaciones de partida ($p=0.005$) en la visita basal entre pacientes cumplidores y no cumplidores. Ade-

más, también se observa una diferencia en la evolución de las puntuaciones de los dos grupos de pacientes, cumplidores y no cumplidores ($p=0.000$).

4.6. FATIGA

4.6.1 Cambio del grado de fatiga

Los valores medios obtenidos en la puntuación total del cuestionario MFIS fueron 40.87 ± 25.53 , 31.07 ± 22.46 y 33.16 ± 21.90 respectivamente para cada una de las tres visitas del estudio. Así, se observa una disminución estadísticamente significativa entre la fatiga en la primera visita (visita basal) y la segunda visita (+3m) ($p=0.00$) y entre la fatiga en la visita basal y la tercera visita de seguimiento (+12m) ($p=0.005$). Por el contrario, no se observó variación estadísticamente significativa entre los valores obtenidos entre las dos visitas de seguimiento ($p=0.97$). (Figura 34)

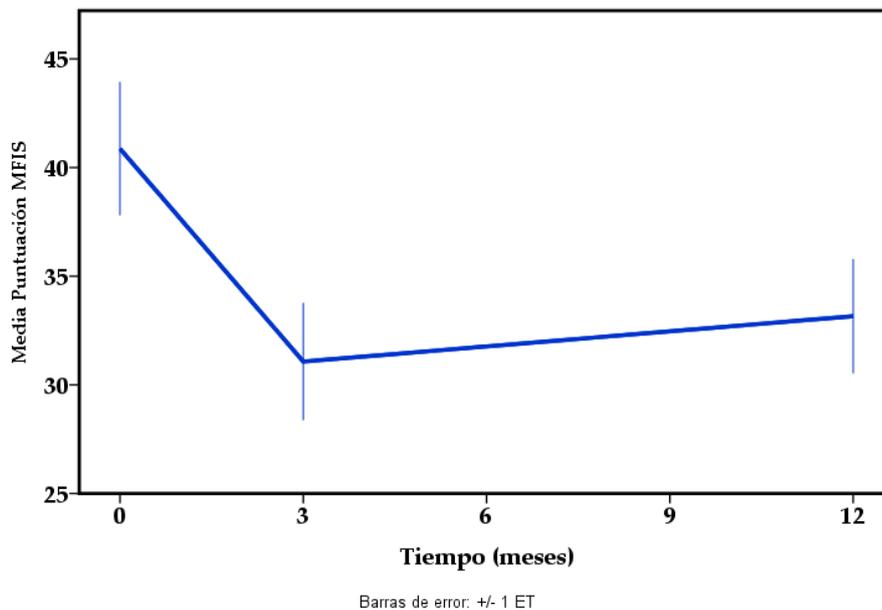


Figura 34. Representación gráfica de la media de las puntuaciones totales del cuestionario MFIS en cada una de las tres visitas del estudio.

Al tener en cuenta las tres posibles subescalas en las que se divide el cuestionario MFIS, obtenemos los datos recogidos en la tabla 17.

Tabla 17. Puntuación media de las subescalas del cuestionario MFIS.

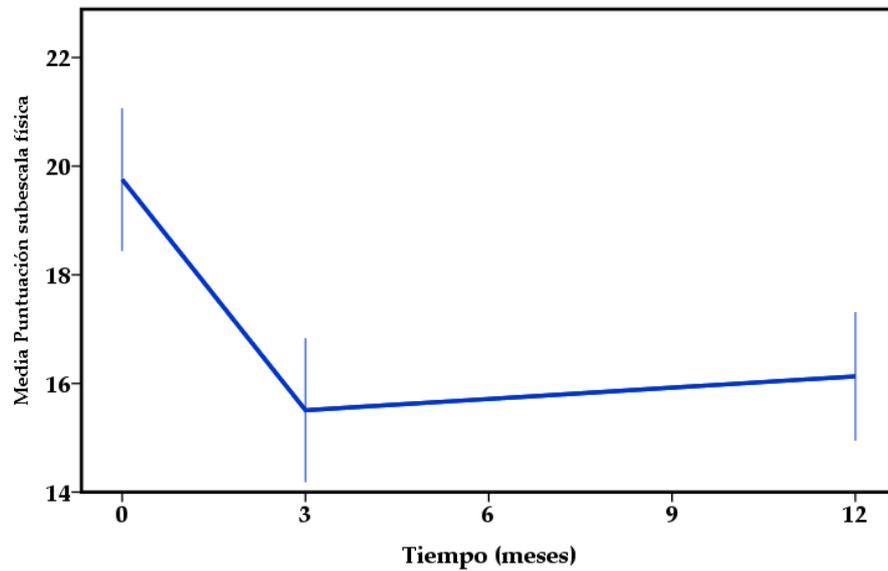
| | Visita 1 (Basal) | Visita 2 Seguimiento +3m | Visita 3 Seguimiento +12m |
|-----------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Subescala física (0-36) | 19.75 ± 10.92 | 15.51 ±10.92* | 16.13 ± 9.83* |
| Subescala cognitiva (0-40) | 17.61 ± 13.53 | 13.25 ±11.44* | 13.94 ± 12.47* |
| Subescala psicosocial (0-8) | 3.88 ± 2.78 | 2.84 ± 2.49* | 3.06 ± 2.42* |

*p<0.05 respecto a visita basal

Todas las subescalas siguieron la tendencia marcada por la puntuación total del cuestionario. En la figura 35 se puede observar gráficamente la tendencia que siguen los datos. En primer lugar, muestran una caída acentuada en la fatiga entre la visita basal y la primera visita de seguimiento, mientras que se mantiene o aumenta discretamente entre las últimas dos visitas.

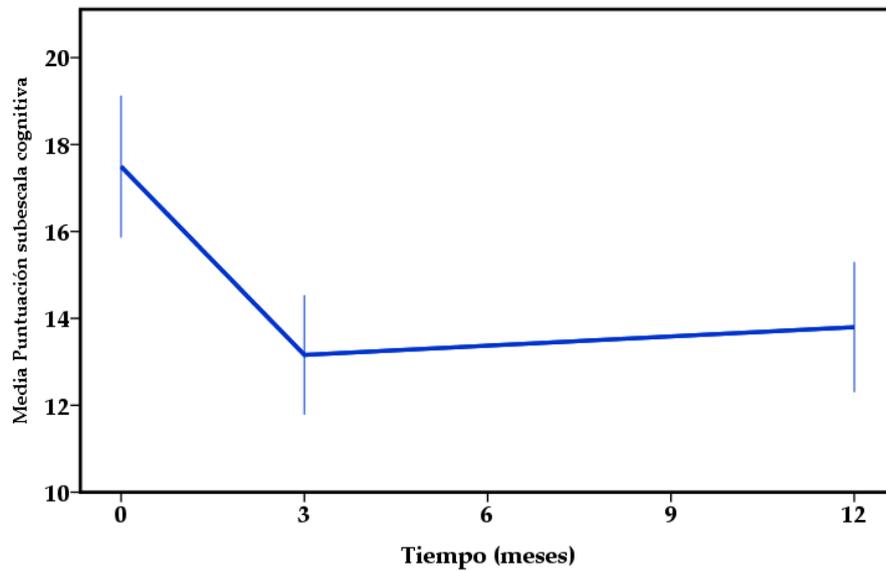
4.6.1.1 Subescala física

En la subescala física del cuestionario de fatiga, se observó una disminución de la puntuación estadísticamente significativa entre la visita basal y la primera visita de seguimiento (+3m) ($p=0.001$) y entre la visita basal y la última visita del estudio (+12m) ($p=0.01$). Sin embargo, entre estas últimas dos medidas, se observó un aumento no significativo de la fatiga ($p=1$). (Figura 35)



Barras de error: +/- 1 ET

Figura 35. Representación gráfica de la evolución en la puntuación media obtenida por los pacientes en la subescala física en cada una de las fases del estudio.



Barras de error: +/- 1 ET

Figura 36. Representación gráfica de la evolución en la puntuación media obtenida por los pacientes en la subescala cognitiva en cada una de las fases del estudio.

4.6.1.2 Subescala cognitiva

En la subescala cognitiva del cuestionario de fatiga, se observó una disminución de la puntuación estadísticamente significativa entre la visita basal y la primera visita de seguimiento (+3m) ($p=0.001$) y entre la visita basal y la última visita del estudio (+12m) ($p=0.019$). Sin embargo, entre estas últimas dos medidas, se observó un ligero aumento no significativo de la puntuación ($p=1$). (Figura 36)

4.6.1.3 Subescala psicosocial

Al igual que en las dos anteriores, en la subescala psicosocial del cuestionario de fatiga, se observó una disminución de la puntuación estadísticamente significativa entre la visita basal y la primera visita de seguimiento (+3m) ($p=0.00$) y entre la visita basal y la última visita del estudio (+12m) ($p=0.02$). Sin embargo, entre estas últimas dos medidas, se observó un ligero aumento no significativo de la puntuación ($p=1$). (Figura 37)

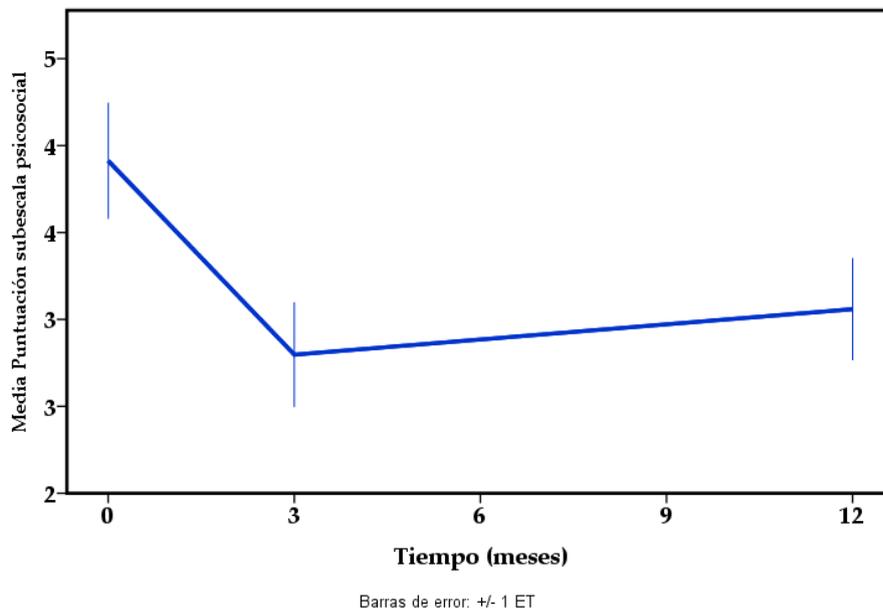


Figura 37. Representación gráfica de la evolución en la puntuación media obtenida por los pacientes en la subescala psicosocial en cada una de las fases del estudio.

4.6.2 Cambio en el grado de fatiga en función de la adherencia inicial del paciente

Los valores medios de la puntuación total en el cuestionario de fatiga teniendo en cuenta la adherencia inicial de los pacientes, fueron los siguientes:

Tabla 18: Puntuaciones medias del cuestionario de fatiga MFIS para cada una de las visitas del estudio, en función de la adherencia inicial del paciente.

| | Cumplidor visita basal | Visita 1 (Basal) | Visita 2 Seguimiento +3m | Visita 3 Seguimiento +12m |
|--------|---------------------------|---------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Fatiga | No | 47.24 ± 26.63 | 32.62 ± 24.91* | 36.59 ± 24.18* |
| | Si | 34.69 ± 23.14 | 29.57 ± 20.05 | 29.83 ± 19.215 |

*p<0.05 respecto a visita basal

Cuando se analiza la variación en la fatiga en función de la adherencia del paciente en la primera visita se obtiene que, en el grupo de pacientes adherentes o cumplidores, no se produjo un cambio significativo en las puntuaciones del cuestionario de fatiga en ninguna de las dos visitas de seguimiento respecto a la visita basal ($p=0.32$ y $p=0.43$) ni tampoco entre estas dos últimas visitas ($p=1$) (Figura 38).

Sin embargo, como se puede observar en la tabla 18 y en la figura 38, en el grupo de pacientes no adherentes o incumplidores al inicio se produce una disminución significativa ($p=0.00$) en la fatiga entre la visita basal y la segunda visita (+3m) y una disminución significativa entre el instante inicial y la tercera y última visita ($p=0.00$).

Las puntuaciones de salida en el cuestionario MFIS fueron diferentes entre el grupo de pacientes cumplidores y los no cumplidores ($p=0.04$). Además, la evolución de la puntuación en el cuestionario de fatiga a lo largo del estudio fue significativamente diferente ($p=0.00$) en los dos grupos obtenidos en función de la adherencia inicial de los pacientes.

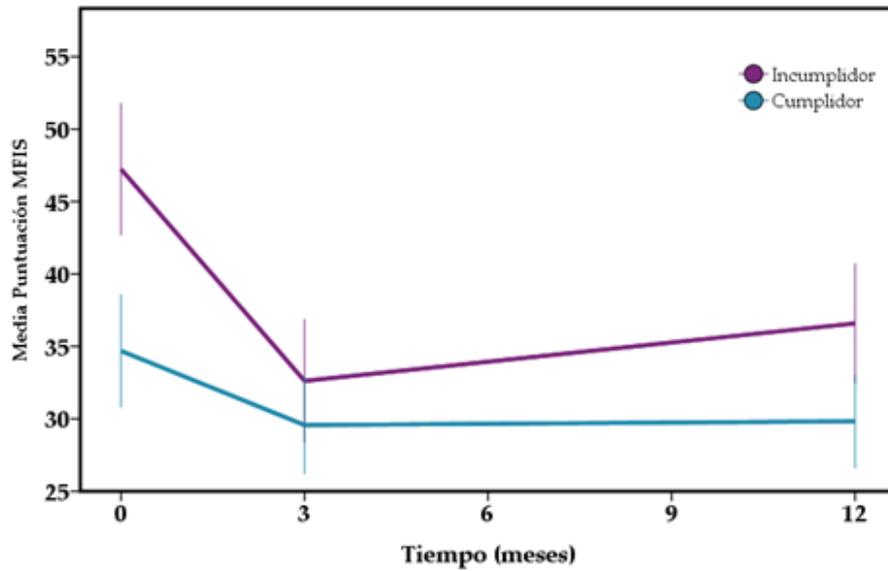


Figura 38. Representación gráfica de la evolución de la puntuación media obtenida en el cuestionario MFIS por los pacientes, agrupada en función del cumplimiento inicial.

Al analizar la variación en las subescalas que componen el cuestionario MFIS en función de la adherencia inicial del paciente se obtienen los resultados recogidos en la tabla 19.

Tabla 19. Puntuación media de cada una de las subescalas del cuestionario MFIS en función de la adherencia en la visita basal.

| | Cumplidor visita basal | Visita 1 (Basal) | Visita 2 Seguimiento +3m | Visita 3 Seguimiento +12m |
|--------------------------------|---------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Subescala física (0-36) | No | 21.68 ± 11.29 | 15.53 ± 11.66* | 16.65 ± 10.6* |
| | Sí | 17.89 ± 10.48 | 15.49 ± 10.52 | 15.63 ± 9.16 |
| Subescala cognitiva (0-40) | No | 22.47 ± 14.05 | 15 ± 12.64* | 16.97 ± 14.76* |
| | Sí | 12.89 ± 11.34 | 11.54 ± 10.02 | 11 ± 9.02 |
| Subescala psicosocial (0-8) | No | 4.38 ± 2.9 | 2.91 ± 2.59* | 3.41 ± 2.57 |
| | Sí | 3.38 ± 2.58 | 2.76 ± 2.42 | 2.71 ± 2.25 |

*p<0.05 respecto a visita basal

4.6.2.1 Subescala física

En el grupo de los pacientes no adherentes o incumplidores, la puntuación de la subescala física presenta una mejora estadísticamente significativa entre la primera y segunda visita ($p=0.00$) y la primera y tercera visita ($p=0.007$). Sin embargo, hay un nuevo aumento no significativo de la puntuación (y con ello, empeoramiento del grado de fatiga relacionado con el estado físico) entre la segunda y la tercera visita ($p=1$) (Figura 39).

En el grupo de pacientes adherentes, no se observa diferencia significativa en ninguna de las dos visitas de seguimiento respecto a la visita basal ($p=0.24$ y $p=0.45$ respectivamente) ni tampoco entre las dos visitas de seguimiento ($p=1$).

Como se puede observar en la figura 39, las puntuaciones de partida son diferentes entre el grupo de pacientes adherentes y el grupo de pacientes no adherentes, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.151$).

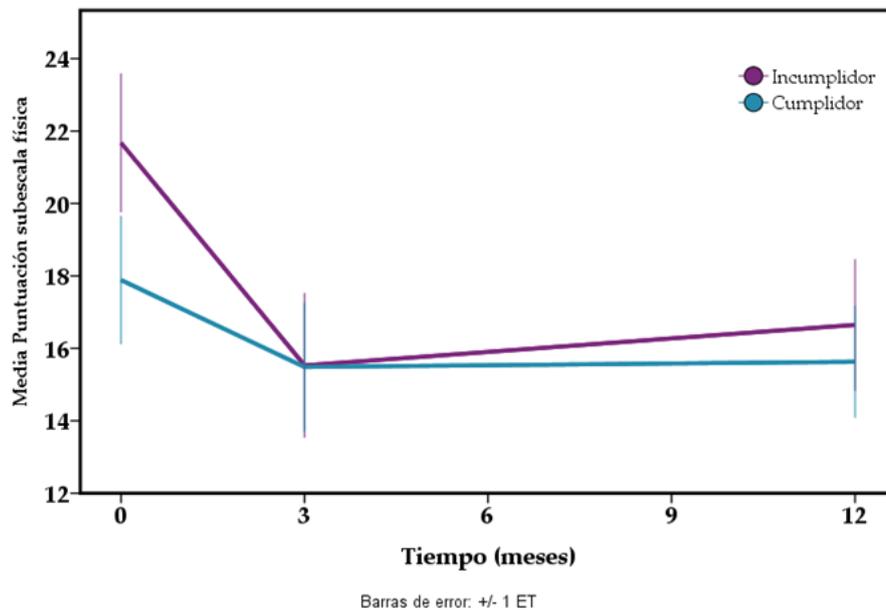


Figura 39. Representación gráfica de la evolución de la puntuación media obtenida por los pacientes en la subescala física del cuestionario MFIS, agrupada en función del cumplimiento inicial.

Además, la evolución de la puntuación en la subescala física a lo largo del estudio fue significativamente diferente ($p=0.001$) entre los dos grupos obtenidos

en función de la adherencia inicial de los pacientes, es decir, se observó que los pacientes adherentes y no adherentes evolucionaron de forma diferente.

4.6.2.2 Subescala cognitiva

Para esta subescala, en el grupo de pacientes no cumplidores, la puntuación disminuye de forma significativa entre la primera y la segunda visita del estudio, y entre la primera y la tercera ($p=0.00$ y $p=0.012$ respectivamente), produciéndose un pequeño aumento de esta puntuación media en la tercera visita respecto a la anterior ($p=0.632$) (Figura 40).

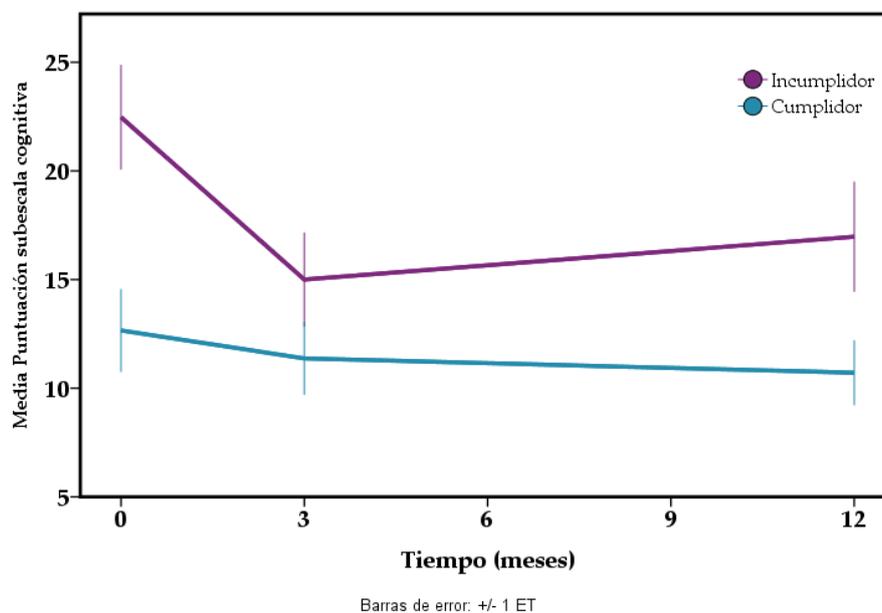


Figura 40. Evolución de la puntuación media obtenida por los pacientes en la subescala cognitiva del cuestionario MFIS, agrupada en función del cumplimiento inicial.

En el grupo de pacientes adherentes, se observa una disminución muy leve de la fatiga entre la visita basal y la primera visita de seguimiento (+3m) no significativa ($p=1$), manteniéndose prácticamente constante entre la segunda y la tercera visita ($p=1$).

Se observa en este caso que las puntuaciones de partida del grupo de pacientes adherentes y el grupo de pacientes no adherentes presentan diferencia significativa ($p=0.003$).

Para la subescala cognitiva se observa, al igual que para las dos medidas anteriores, una evolución diferente ($p=0.00$) en función de la adherencia inicial.

5.6.2.3 Subescala psicosocial

En el grupo de los pacientes no adherentes o incumplidores, la puntuación de la subescala física presenta una disminución estadísticamente significativa entre la primera y segunda visita ($p=0.00$), no ocurriendo lo mismo entre la primera y tercera ($p=0.084$) debido a un nuevo aumento de la puntuación. Debido a este aumento, entre la segunda y la tercera visita ($p=0.084$) tampoco hay una mejora significativa de la puntuación (Figura 41).

En el grupo de pacientes adherentes, no se observa diferencia significativa en ninguna de las dos visitas de seguimiento respecto a la visita basal ($p=0.24$ y $p=0.43$ respectivamente) ni tampoco entre las dos visitas de seguimiento ($p=1$).

Al igual que en el caso del total de la medida del grado de fatiga, las puntuaciones de partida son diferentes entre el grupo de pacientes adherentes y el grupo de pacientes no adherentes, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.14$).

Para la subescala psicosocial se observa, al igual que para las tres medidas anteriores, una evolución diferente en las puntuaciones ($p=0.001$) en función de la adherencia inicial.

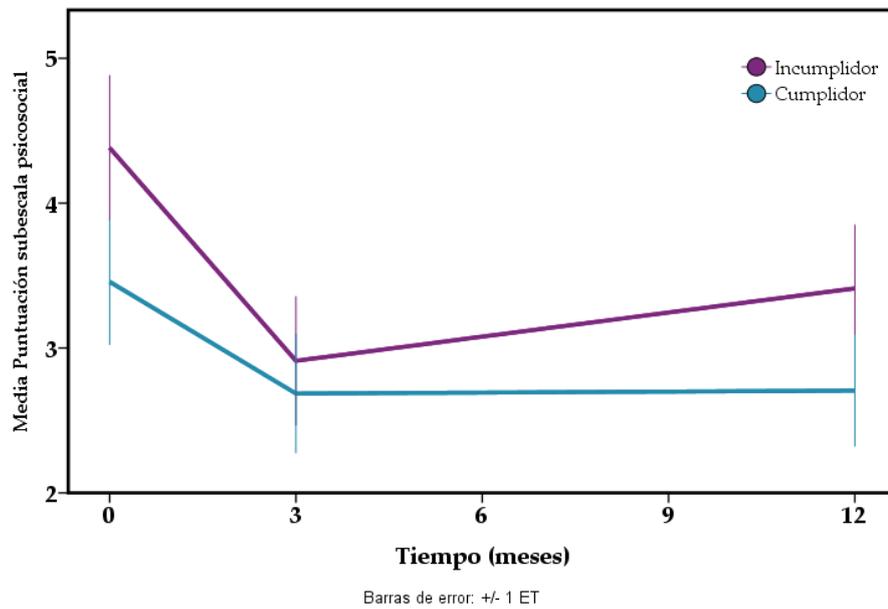


Figura 41. Evolución de la puntuación media obtenida por los pacientes en la subescala psicosocial del cuestionario MFIS, agrupada en función del cumplimiento inicial.

CAPÍTULO V
DISCUSIÓN

CAPÍTULO V | DISCUSIÓN

5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

La proporción de hombres y mujeres participantes en el estudio se mantuvo en concordancia con la distribución habitual por sexos que se encuentra en la práctica clínica diaria (10), siendo mujeres el doble de participantes que de hombres.

En cuanto a las comorbilidades de los pacientes, el síndrome ansioso-depresivo fue la que presentó mayor prevalencia. Esta proporción se corresponde con lo comunicado en otros estudios, que llegan a establecer una prevalencia de hasta un 40% (210). Aunque en los últimos años está cobrando relevancia, siguen siendo pocas las investigaciones sobre la depresión en pacientes con EM, pero sí se ha observado que uno de los grupos de fármacos más prescritos a pacientes con EM es el de antidepresivos (211). Se ha descrito que la depresión es un problema más frecuente y serio en pacientes con EM que en aquellos con otras patologías crónicas, por lo que se cree que está no solo relacionado con el afrontamiento de la enfermedad y sus consecuencias, sino que puede que se produzca por los cambios patológicos que se producen en el SNC (207).

La depresión es especialmente relevante en pacientes con EM, ya que puede afectar directamente a la adherencia al tratamiento y a la calidad de vida (205,206).

Durante el periodo de estudio no se observó una variación significativa de la puntuación EDSS, probablemente debido a su corta duración. La puntuación media en esta escala se mantuvo en torno a 2, que implica una discapacidad mínima en un sistema funcional (212). Además, cuando el rango de la EDSS se mantiene en niveles bajos (<3), como en el caso de este estudio, se considera que es demasiado variable como para que pueda ser utilizada para determinar el éxito de un tratamiento (213).

La determinación de la afectación medular de los pacientes es importante de cara a completar el diagnóstico de la enfermedad y se sugiere que existe una asociación entre la misma y la discapacidad física, aunque también se han encon-

trado lesiones silentes en RM medular (214). Un elevado porcentaje de los pacientes participantes en el estudio presentaron afectación medular previa. Se consideró importante recoger este dato debido a que las lesiones medulares difusas se asocian con mayor presencia de brotes (215) y a su posible relación con la evolución de la discapacidad.

El mantenimiento de la medicación para el tratamiento de pacientes con EM de forma indefinida en el tiempo se ve respaldado por estudios que muestran que al suspender la misma se produce el retorno de la actividad inflamatoria (70). Por ello, si se produce fallo terapéutico, toxicidad, riesgo de reacciones adversas graves o intolerancia, será necesario valorar un cambio de medicación. Este cambio de medicación puede producirse entre fármacos que se encuentran en un mismo grupo, pero tienen mecanismos de acción diferentes, o bien, si la situación lo requiere, escalar al tratamiento a otro de mayor actividad (70).

Existen numerosos factores que intervienen en la decisión de cambiar un tratamiento, y debido a la heterogeneidad de los pacientes con EM y al hecho de que no hay un consenso que se pueda aplicar de forma generalizada, esta decisión se basa en datos clínicos, de imagen, situación del paciente y será necesario tener en cuenta las preferencias del mismo. En este estudio, de entre los motivos que llevaron al cambio de medicación, el riesgo de reacciones adversas a medicamentos (Riesgo RAM) se centró en la determinación del riesgo que presentaron los pacientes en tratamiento con natalizumab de presentar leucoencefalopatía multifocal progresiva, lo que supuso el 9,6% de los pacientes que cambiaron de tratamiento. La mayoría de los pacientes cambiaron de tratamiento por intolerancia a la vía de administración parenteral, reacciones adversas, ineficacia del tratamiento y progresión de la enfermedad.

Ya dentro del periodo de estudio, seis pacientes presentaron efectos adversos que obligaron a cambiar la medicación a otro fármaco de administración oral, por lo que no fue necesario excluirlos del estudio. Las reacciones adversas que causaron esta modificación fueron notificadas por la vía correspondiente a las autoridades sanitarias y ya se encontraban recogidas en sus respectivas fichas técnicas. En el caso de teriflunomida, la neutropenia y la hipertensión arterial están descritas como frecuentes, mientras que la diarrea, aparece como muy fre-

cuenta. Por otro lado, en el caso de dimetilfumurato, la linfopenia aparece descrita en ficha técnica como frecuente y las náuseas como muy frecuentes.

5.2 ADHERENCIA

Este estudio es el primero en analizar prospectivamente la adherencia de un mismo grupo de pacientes que recibieron en primer lugar fármacos para el tratamiento de la EM administrados por vía parenteral, para posteriormente cambiar a fármacos de administración oral.

Steinberg y cols.(145) determinaron que los pacientes de EM considerados como adherentes, tratados con interferón beta, presentaban un menor riesgo de recaídas y visitas a urgencias. Además, una investigación de Tan y cols.(151) sugirió que el alto grado de cumplimiento en los pacientes con EM se asociaba significativamente a un menor riesgo de hospitalización, menor riesgo de recaída e incluso menores costos médicos relacionados con la EM.

Para mejorar el cumplimiento terapéutico de los pacientes, es esencial analizar qué factores pueden afectarle (165). Ha sido ampliamente reconocido que muchos de los problemas asociados con los DMT y la EM pueden afectar a la adherencia al tratamiento.

En este estudio, se ha encontrado una mejora significativa de la adherencia de los pacientes tras el cambio de tratamiento a fármacos de administración oral. Se observó una reducción significativa en el porcentaje de pacientes no adherentes, ya que el 17% de éstos mejoraron su adherencia a los tres meses y un total de un 21.8% al año del cambio de tratamiento, quedando finalmente con un 72.5% de pacientes adherentes, en concordancia con los datos obtenidos en distintos estudios, como el "GAP Internacional"(161), en el que los investigadores informaron de que la elección terapéutica puede afectar directamente a la adherencia al tratamiento, u otros en los que se observó que las posibles dificultades relacionadas con la vía de administración pueden influir directamente en la capacidad del paciente para seguir el tratamiento (164).

A pesar de estos porcentajes de mejora, existen grandes diferencias entre los niveles de adherencia estimados en los distintos estudios para los pacientes con EM (216) y los obtenidos en este. En general, los datos obtenidos en este trabajo

muestran niveles de adherencia considerablemente menores que en otros estudios españoles que utilizaron el mismo cuestionario, por lo que aunque hay una mejora significativa en la adherencia en la segunda y tercera visita, ésta se mantiene por debajo de los datos encontrados en otras publicaciones (164,217).

En este estudio, la principal causa comunicada de incumplimiento fue el olvido de la toma de la medicación, lo que se encuentra en la línea de los datos obtenidos en otros estudios similares (212). Debido a esto, podría ser interesante implementar sistemas de recordatorio de toma de medicación. En la actualidad existen numerosas aplicaciones móviles genéricas que avisan del momento de la toma, pero también algunas específicas para pacientes con EM, que pueden, además de programar la fecha y hora de las tomas de medicación, llevar un registro de signos, síntomas e incluso algunas pueden ser un medio de comunicación con personal de enfermería formado en EM.

Es necesario recalcar que un 52.1% de los pacientes participantes en el estudio presentaron otras comorbilidades previas al inicio del mismo por las que recibían tratamiento farmacológico. De estos pacientes, un 30.1% se encontraba en tratamiento farmacológico para el síndrome ansioso-depresivo. Como limitación de este estudio cabría destacar que la inclusión de un cuestionario para valorar el estado de depresión de los pacientes podría haber mejorado la comprensión de los datos relacionados con la baja adherencia general comunicada por los pacientes participantes del estudio, ya que se ha observado en diversos estudios que la depresión es uno de los factores que puede afectar a la adherencia al tratamiento de los pacientes (206).

5.2 CALIDAD DE VIDA

5.2.1 Evolución de la calidad de vida

Hay algunos estudios en los que se ha observado la relación entre la calidad de vida y la conveniencia del tratamiento. Han demostrado que la vía de administración del fármaco es importante al elegir el tipo de tratamiento, ya que tiene repercusiones en la adherencia y la calidad de vida (182,218). En la línea con estos estudios, los resultados obtenidos en la presente investigación muestran una asociación significativa entre el cambio de la ruta de administración a la vía oral, y la mejora significativa de la calidad de vida medida mediante el cuestionario MSQOL-54.

Si se analizan los resultados de los subtotales salud física y salud mental, la puntuación mejora en las dos visitas de seguimiento respecto a la visita basal, aunque se mantiene constante entre ellas. Esto supone una mejora de la calidad de vida que aumenta en la fase inicial tras el cambio a vía oral, y se mantiene constante durante el resto del tiempo analizado.

Los ítems individuales del cuestionario, satisfacción con la salud sexual y cambios en la salud en el último año, mostraron la misma mejora inicial que el resto de dimensiones y subtotales, aunque en el caso del primero volvió a disminuir ligeramente en la última visita.

Respecto a las 12 dimensiones del cuestionario: al igual que en el caso de los dos subtotales, en todas ellas se observó una mejora de la puntuación de calidad de vida desde el inicio que se mantuvo prácticamente constante hasta la última visita del estudio.

Esta variación puede deberse a numerosos factores, como por ejemplo el empoderamiento de aquellos pacientes que anteriormente tenían que desplazarse al hospital para recibir medicación y tras el cambio podían hacerlo de forma autónoma. También, mediante el paso a vía oral, se suprime uno de los factores más importantes asociados a los FAME inyectables, que consiste en la ansiedad o fobia a las agujas, que puede llegar a resultar incapacitante a la hora de la administración de la medicación pautada (160). De esta manera, podemos concluir que la

mejora de la adherencia de estos pacientes se ha podido relacionar con el cambio de vía de administración y que la comercialización de fármacos de administración oral puede suponer una gran ventaja para los pacientes con EM.

5.2.2 Variación de la calidad de vida en función de la adherencia inicial del paciente

Varias investigaciones han demostrado que el cumplimiento y la adherencia a los FAME se asocian con un menor riesgo de recaída, una menor utilización de los recursos sanitarios, una menor incidencia de hospitalizaciones relacionadas con la EM y una mejor calidad de vida relacionada con la salud (180).

Se sabe que la mala adherencia se relaciona con una peor eficacia del tratamiento y, por lo tanto, afectará a la calidad de vida (155,185).

En concordancia con lo descrito anteriormente por otros autores, en publicaciones que relacionan calidad de vida y adherencia (219), en este estudio se ha observado que los pacientes no eran adherentes al inicio del estudio mostraban un aumento significativo de la puntuación en los subtotales de salud física y mental. Este aumento de la calidad de vida podría estar relacionado con el aumento de la adherencia en las dos visitas de seguimiento.

Sin embargo, al igual que observaremos en otras de las variables medidas, esta variación no fue significativa en el caso de los pacientes que fueron adherentes desde el principio. Consideramos que esto se puede deber al menor margen de mejora que presentan los pacientes adherentes, ya que desde el inicio presentan altas puntuaciones en estos dos subtotales de calidad de vida.

La mayoría de las dimensiones del cuestionario presentaron una evolución similar a los subtotales salud física y mental, excepto “función social” y “función sexual”. En estas dos dimensiones sí que se encontró una diferencia significativa entre las puntuaciones de salida del grupo de pacientes cumplidores y el de no cumplidores.

5.3 SATISFACCIÓN CON LA MEDICACIÓN

5.3.1 Evolución de la satisfacción con la medicación

La satisfacción del paciente con el tratamiento viene determinada por factores como la eficacia del mismo, la conveniencia (por ejemplo, la vía de administración o la frecuencia de las dosis) o los efectos secundarios de la medicación (220). Además, conocerla permite detectar los aspectos relacionados con el tratamiento que preocupan más al paciente (221).

Este parámetro puede llegar a ser un factor importante a la hora de escoger un determinado tratamiento en aquellos casos en los que la eficacia y el coste de un mismo son similares (221).

Ha sido descrito previamente en la bibliografía que la satisfacción con un tratamiento farmacológico puede aumentar la adherencia al mismo. Si un paciente no está satisfecho con la forma de administración de un tratamiento, es menos probable que cumpla con la pauta prescrita por su médico (221). En una patología como la EM esto cobra especial relevancia, por la falta de efectos detectables inmediatos y asociables al tratamiento, por lo que la probabilidad de abandono del tratamiento es mayor, y como ya se ha descrito anteriormente, se sabe que se asocia a un aumento de la morbilidad.

Es posible que el hecho de conocer el grado de satisfacción del paciente con su tratamiento pueda contribuir a predecir el cumplimiento y ayudar al profesional en la toma de decisiones (222). Además, la satisfacción con el tratamiento se relaciona con los resultados clínicos (221).

En el presente estudio, se ha encontrado un aumento significativo de la satisfacción con la medicación relacionado con el cambio de tratamiento a oral, lo que se encuentra en concordancia con los estudios anteriormente mencionados.

Para las cuatro dimensiones del cuestionario se produce una mejora significativa entre la visita basal y la primera visita de seguimiento a los 3 meses, que luego se mantiene constante en el tiempo durante el resto del estudio. Como se ha visto en el apartado de resultados, esta mejora está relacionada con el cambio de vía de administración. Por ello, consideramos que la medida de la satisfacción con

el tratamiento debe ser una actividad habitual en la práctica clínica, sobre todo en caso de problemas de adherencia y cuando se tengan que realizar cambios en el tratamiento.

5.3.2 Evolución de la satisfacción con la medicación en función de la adherencia inicial del paciente

En el apartado anterior ya se ha observado que existe una relación entre el cambio de vía de administración y la satisfacción con el tratamiento. Por otro lado, la relación entre adherencia al tratamiento y calidad de vida ha sido previamente descrita (34,154,155). Por ello, se analizó la posible relación entre la variación de la satisfacción con la medicación y la modificación de la adherencia de los pacientes participantes en el estudio.

Como en apartados anteriores, los pacientes fueron divididos en dos grupos en función de su adherencia inicial al tratamiento (adherentes o no adherentes).

Para las dimensiones “eficacia del tratamiento”, “efectos secundarios” y “satisfacción global” se observó una diferencia significativa en las puntuaciones al inicio del estudio entre pacientes cumplidores y no cumplidores, siendo menor la de estos últimos. En la dimensión restante, “efectos secundarios” aunque se mantuvo la tendencia, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Estos datos se encuentran en concordancia con los encontrados en la bibliografía, como en el estudio COMPLIANCE (155), en el que también se obtuvo que la satisfacción con los FAME era mayor en los pacientes que cumplían con el tratamiento.

En el caso de los pacientes no adherentes al inicio, para todas las dimensiones de este cuestionario se obtuvieron datos positivos similares, en los que la satisfacción aumentó significativamente en el primer periodo de tres meses y se mantuvo en niveles constantes hasta el final del estudio.

Un metaanálisis realizado por Barbosa y cols. (218) sugiere que una elevada satisfacción con el tratamiento se asocia con un mayor cumplimiento y una mejor persistencia. Esto se cumple en el presente estudio, ya que aquellos pacientes adherentes parten de puntuaciones mayores, aunque esto supone que, aunque se

produce una mejora de la puntuación, esta no es significativa para las dimensiones “eficacia del tratamiento” y “satisfacción global”.

Teniendo en cuenta estos datos, consideramos que la relación entre el cambio de vía de administración del tratamiento y la mejora de la satisfacción con el mismo, pudo contribuir al aumento de la adherencia de los pacientes al tratamiento.

5.4 FATIGA

5.4.1 Evolución de la fatiga

En este estudio, se encontró que los niveles de fatiga también mejoraron cuando los pacientes comenzaron el tratamiento oral, con mayor magnitud en el primer periodo de tres meses tras el cambio de tratamiento. No se ha encontrado en la literatura ningún estudio en el que el grado de fatiga estuviera directamente relacionado con la vía de administración, pero la relación entre la fatiga y la calidad de vida y entre la calidad de vida y la vía de administración han sido descritas previamente (223,224), por lo que esta relación podría explicar la mejora de ambas, pero requerirá más investigación en el futuro.

5.4.2 Evolución de la fatiga en función de la adherencia del paciente

En estudios anteriores, sí que se describió que existe una asociación entre el cumplimiento del tratamiento y los síntomas neuropsiquiátricos más comunes en la EM (225). La fatiga es un síntoma muy frecuente en pacientes con EM, se considera una de las barreras habituales para la adherencia y es uno de los síntomas más incapacitantes que deteriora la calidad de vida (204,225). Bruce y cols. (206) comprobaron que la adherencia de los pacientes con EM comunicada de forma retrospectiva era significativamente peor cuando se relacionaba con un aumento de la fatiga.

En nuestro análisis, también se comprobó que los pacientes no adherentes al inicio mostraban niveles de fatiga significativamente más altos que los adheren-

tes. Además, esta diferencia entre ambos grupos de pacientes se mantuvo a lo largo de todo el estudio.

Como hemos visto, los pacientes no adherentes al inicio mejoraron significativamente su puntuación de fatiga durante el mismo. Sin embargo, esta variación de la puntuación no fue significativa en el grupo de los pacientes adherentes. Esta diferencia podría estar relacionada con el hecho de que la puntuación de salida de los pacientes no adherentes presenta mayor margen de mejora, al ser el grado de fatiga inicial significativamente mayor que en el grupo de pacientes adherentes.

Si se analiza la puntuación de las subescalas del cuestionario se observó la misma tendencia que en el caso de la puntuación total, excepto en la subescala física, donde las puntuaciones de partida del grupo de pacientes cumplidores y el de no cumplidores al inicio, no muestran diferencia significativa.

La fatiga en pacientes con EM es un problema muy complejo (226), además, al ser de origen multifactorial, requiere estudios con grupos homogéneos de población que permitan obtener una visión objetiva de su influencia en los distintas variables relacionadas con la enfermedad.

Cabe destacar, que en este estudio se ha observado como una constante que los pacientes que no modificaron su adherencia durante el estudio, ya fueran adherentes o no adherentes, no vieron modificada su calidad de vida, su satisfacción con la medicación y sus niveles de fatiga. Hay un porcentaje de pacientes que permanecen no adherentes durante todo el tiempo de estudio. Esta situación podría deberse probablemente a otros factores que influyeron en estas variables, como los problemas emocionales, la baja tolerancia a la frustración, el sufrimiento asociado a la enfermedad, la falta de aceptación de la enfermedad, los factores ocupacionales o la depresión. Los pacientes que permanecen adherentes podrían ser pacientes con una personalidad en la que la administración del tratamiento prevalece independientemente sobre cualquier otra variable. Serían pacientes preocupados por la enfermedad y que confían en el sistema de salud y sus clínicos.

En general, los datos de todas las variables analizadas mejoraron con la vía oral. Consideramos que una limitación importante ha sido el tamaño muestral, que no ha permitido obtener una potencia estadística mayor en algunos casos.

CAPÍTULO VI
CONCLUSIONES

CAPÍTULO VI | CONCLUSIONES

1. El cambio de tratamiento a fármacos de administración oral se asocia a una mejora de la adherencia al mismo.
2. La Calidad de vida relacionada con la medicación mejoró tras el cambio de vía de administración, especialmente en el grupo de pacientes que no eran adherentes al inicio del estudio.
3. La satisfacción con la medicación mejoró tras el cambio de vía de administración, relacionándose con una mejora de la adherencia.
4. La fatiga, valorada por medio del cuestionario MFIS, fue mayor en aquellos pacientes no adherentes al inicio y mejoró al cambiar de vía de administración y aumentar la adherencia.

CAPÍTULO VII
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAPÍTULO VII | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Izquierdo G, Venegas A, Sanabria C, Navarro G. Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District. *Acta Neurol Scand.* 2015;132(2):111-7.
2. Atlas-of-MS [Internet] MSIF.2013 [citado 16 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
3. Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;68(9):634-42.
4. Schlaeger R, Papinutto N, Panara V, Bevan C, Lobach IV, Bucci M, et al. Spinal cord gray matter atrophy correlates with multiple sclerosis disability. *Ann Neurol.* 2014;76(4):568-80.
5. Meca Lallana J. Efecto del Acetato de Glatirámero sobre la Espasticidad en Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente [Doctorado] Universidad Católica San Antonio 2017;316-316.
6. Goetz CG. Chapter 15: Jean-Martin Charcot and the anatomico-clinical method of neurology. *Handb Clin Neurol.* 2010; 95:203-12.
7. Clanet M. Jean-Martin Charcot (1825-1893) *Int MS J* 2008; 15:59-61.
8. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(10):1132-41.
9. Alcalde-Cabero E, Almazán-Isla J, García-Merino A, de Sá J, de Pedro-Cuesta J. Incidence of multiple sclerosis among European Economic Area populations, 1985-2009: the framework for monitoring. *BMC Neurol.* 2013; 13:58.

10. Capriotti T, Noel J, Brissenden S. Multiple Sclerosis. An Update for Home Healthcare Clinicians. Home Healthcare Now. 2018.
11. Carreon-Guarnizo E, Andreu-Reinon E, Cerdan-Sanchez M, Carrasco-Torres R, Hernandez-Clares R, Prieto-Valiente L, et al. Prevalence of multiple sclerosis in the Region of Murcia. Rev Neurol. 2016; 62(9):396-402.
12. Didonna A, Oksenberg JR. The Genetics of Multiple Sclerosis. Perspectives in Treatment and Pathogenesis [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [Citado 16 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470155/>
13. Genetics [Internet]. National Multiple Sclerosis Society. [citado 16 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Clinical-Care/About-MS/Interaction-of-Genetics-and-the-Environment/Genetics>
14. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg. 2002;104(3):182-91.
15. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. The Lancet. 2008;372(9648):1502-17.
16. Courtney AM, Treadaway K, Remington G, Frohman E. Multiple Sclerosis. Med Clin North Am. 2009;93(2):451-76.
17. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain J Neurol. 2003;126(Pt 4):770-82.
18. Korn T. Pathophysiology of multiple sclerosis. J Neurol. 2008;255(6):2-6.
19. Bjørnevik K, Riise T, Casetta I, Drulovic J, Granieri E, Holmøy T, et al. Sun exposure and multiple sclerosis risk in Norway and Italy: The EnvIMS study. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2014;20(8):1042-9.
20. Aranow C. Vitamin D and the Immune System. J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res. 2011;59(6):881-6.

21. Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(4):427-32.
22. Handel A, Giovannoni G, Ebers G. et al. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6, 156–166 (2010)
23. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol*. 2003;134(1):128-32.
24. Grigoriadis N, Hadjigeorgiou GM. Virus-mediated autoimmunity in Multiple Sclerosis. *J Autoimmune Dis*. 2006;3:1.
25. Haahr S, Plesner AM, Vestergaard BF, Höllsberg P. A role of late Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2004;109(4):270-5.
26. Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, et al. Epstein-Barr Virus Antibodies and Risk of Multiple Sclerosis: A Prospective Study. *JAMA*. 2001;286(24):3083–3088.
27. Nielsen TR, Rostgaard K, Nielsen NM, Koch-Henriksen N, Haahr S, Sørensen PS, et al. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. *Arch Neur*. 2007;64(1):72-5.
28. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, et al. Temporal Relationship Between Elevation of Epstein-Barr Virus Antibody Titers and Initial Onset of Neurological Symptoms in Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2005;293(20):2496–2500.
29. Correale J, Gaitán MI. Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein–Barr virus infection. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(S199):46-55.
30. Grant, W. (2010). Latitude and multiple sclerosis prevalence: vitamin D reduces risk of Epstein–Barr virus infection. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(3), 373–373.

31. Ascherio, A. and Munger, K.L. (2007), Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol.*, 61: 504-513.
32. Ramagopalan SV, Lee JD, Yee IM, Guimond C, Traboulsee AL, Ebers GC, et al. Association of smoking with risk of multiple sclerosis: a population-based study. *J Neurol.* 2013;260(7):1778-81.
33. Arruti M, Castillo-Triviño T, Egüés N, Olascoaga J. Smoking and multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2015;60(4):169-78.
34. Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arroyo R, Brieva LI, Calles-Hernández MC, Casanova-Estruch B, Comabella M, et al., Grupo Post-ECTRIMS. Review of the novelties from the 2014 ECTRIMS-ECTRIMS Joint Congress, presented at the 7th Post-ECTRIMS meeting (I). *Rev Neurol* 2015;61(05):215-224
35. Fernández O, Fernández V, Guerrero M. *Esclerosis Múltiple*. Madrid.: S.A. MCGRAW-HILL / INTERAMERICANA DE ESPAÑA; 2003.
36. Saijo K, Glass CK. Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. *Nat Rev Immunol Lond.* 2011;11(11):775-87.
37. Noseworthy JH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;15.
38. Neumann H, Medana IM, Bauer J, Lassmann H. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neurosci.* 1 de junio de 2002;25(6):313-9
39. Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 1 de julio de 2002;104(3):168-71.
40. Smith KJ, Kapoor R, Hall SM, Davies M. Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide. *Ann Neurol.* 2001;49(4):470-476.
41. Kornek B, Storch MK, Bauer J, Djamshidian A, Weissert R, Wallstroem E, et al. Distribution of a calcium channel subunit in dystrophic axons in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain J Neurol.* 2001;124(Pt 6):1114-24.

42. Lassmann H. Axonal injury in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(6):695-7.
43. Bjartmar C, Kinkel RP, Kidd G, Rudick RA, Trapp BD. Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. *Neurology*. 2001;57(7):1248-52.
44. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain J Neurol*. 2000;123 (Pt 6):1174-83.
45. Brück W. Inflammatory demyelination is not central to the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2005;252 Suppl 5:v10-15.
46. Narayanan S, Francis SJ, Sled JG, Santos AC, Antel S, Levesque I, et al. Axonal injury in the cerebral normal-appearing white matter of patients with multiple sclerosis is related to concurrent demyelination in lesions but not to concurrent demyelination in normal-appearing white matter. *NeuroImage*. 2006;29(2):637-42
47. De Stefano N, Narayanan S, Francis SJ, Smith S, Mortilla M, Tartaglia MC, et al. Diffuse axonal and tissue injury in patients with multiple sclerosis with low cerebral lesion load and no disability. *Arch Neurol*. 2002;59(10):1565-71.
48. Bjartmar C, Wujek JR, Trapp BD. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *J Neurol Sci*. 2003; 206(2):165-71.
49. La relación entre la discapacidad y la materia gris [Internet]. Esclerosis múltiple España. 2015 [citado 8 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.esclerosismultiple.com/595>
50. Pittock SJ, Lucchinetti CF. The Pathology of Ms: New Insights and Potential Clinical Applications. *The Neurologist*. 2007;13(2):45-56.
51. Meca-Lallana JE, Hernández-Clares R, Carreón-Guarnizo E. Spasticity in multiple sclerosis and role of glatiramer acetate treatment. *Brain Behav*. 2015;5(9):e00367. doi:10.1002/brb3.367

52. Lill CM. Recent advances and future challenges in the genetics of multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2014;5:130.
53. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med.* 2001;7(3):115-21.
54. Shivane AG, Chakrabarty A. Multiple sclerosis and demyelination. *Curr Diagn Pathol.* 2007;13(3):193-202.
55. Hernández Clares R. Influencia de la toma de anticonceptivos Hormonales Combinados Orales en el Debut y el Curso Clínico de la Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente. Tesis doctoral. Universidad de Murcia; 2016.
56. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med.* 2001;7(3):115-121.
57. Tintoré M. Symptom tracking: from clinically isolated syndrome to advanced multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag.* 2016;6(6s):27-29. doi:10.2217/nmt-2016-0052
59. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996;46(4):907-11.
60. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(11):647-56.
61. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology.* 2014;83(3):278-86.
62. Rovira A, Tintoré M, Álvarez-Cermeño JC, Izquierdo G, Prieto JM. Recomendaciones para la utilización e interpretación de los estudios de resonancia magnética en la esclerosis múltiple. *Neurología.* 2010;25(4):248-65.

63. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.
64. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1444.
65. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13(3):227-231.
66. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73.
67. Updated McDonald Criteria Expected to Speed the Diagnosis of MS and Reduce Misdiagnosis. [Internet]. National Multiple Sclerosis Society. 2017 [citado 26 de diciembre de 2018]. Disponible en: https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Research/Updated_McDonald_Criteria_Likely_To_Speed_MS_Diagnosis_And_Reduce_Misdiagnosis.pdf
68. Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinsky JS. Imaging of Multiple Sclerosis: Role in Neurotherapeutics. *NeuroRx*. 2005;2(2):277-303.
69. Magnetic Resonance Imaging (MRI) [Internet]. National Multiple Sclerosis Society. [citado 26 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/Diagnosing-Tools/MRI>
70. García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. *Sociedad Española de Neurología*. *Neurología*. 2017;32(2):113-9.
71. Informe de Posicionamiento Terapéutico de cladribina en esclerosis múltiple (Mavenclad®)[Internet] Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018[citado 26 de diciembre de 2018]. Disponible en:

- <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-cladribina-Mavenclad-esclerosis-multiple.pdf?x57200>
72. Informe de Posicionamiento Terapéutico de peginterferón beta-1a (Plegridy®) [Internet]. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-peginterferon-Plegridy.pdf>
 73. Prieto González JM. Tratamiento sintomático y del brote de esclerosis múltiple. *Med Clínica*. 2014;143:39-43.
 74. Ficha técnica de Solu-Moderin 1g polvo y disolvente para solución inyectable [Internet]. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018 [citado 3 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/53203/FT_53203.html
 75. Meca-Lallana JE, Rocío Hernández-Clares ;, León-Hernández A, Aleixandre AG, Cacho Pérez M, Martín-Fernández JJ. Plasma Exchange for Steroid-Refractory Relapses in Multiple Sclerosis: An Observational, MRI Pilot Study. 2013; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.02.027>
 76. Berkovich RR. Acute Multiple Sclerosis Relapse. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(3):799-814.
 77. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
 78. Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, Rivey MP. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2010;4:343-366.
 79. La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, et al. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD005181.
 80. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Rebif® [Internet]. [Citado 3 de noviembre de 2018] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/98063008/FT_98063008.pdf

81. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Avonex® [Internet]. [Citado 3 de noviembre de 2018] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/97033005/FT_97033005.pdf
82. Furber KL, Van Agten M, Evans C, Haddadi A, Doucette JR, Nazarali AJ. Advances in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: the role of pegylated interferon β -1a. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2017;7:47-60.
83. Madsen C. The innovative development in interferon beta treatments of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2017;7(6):e00696.
84. Prod'homme T, Zamvil SS. The Evolving Mechanisms of Action of Glatiramer Acetate. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9(2):a029249.
85. Marziniak M, Meuth S. Current Perspectives on Interferon Beta-1b for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Adv Ther.* 2014;31(9):915-31.
86. Hartung HP, Graf J, Kremer D. Long-term follow-up of multiple sclerosis studies and outcomes from early treatment of clinically isolated syndrome in the BENEFIT 11 study. *J Neurol.* 2020;267(2):308-316.
87. Bates D. Efectos del tratamiento de terapias inmunomoduladoras en diferentes etapas de esclerosis múltiple en estudios de corta duración. *Neurology* 2011; 76(Suppl 1): S14–S25
88. Simon J, Kinkel R, Kollman C, O'Connor P, Fisher E, You X, et al. Ten-year follow-up of the 'minimal MRI lesion' subgroup from the original CHAMPS Multiple Sclerosis Prevention Trial. *Mult Scler J.* 2015;21(4):415-22.
89. Prod'homme T, Zamvil SS. The Evolving Mechanisms of Action of Glatiramer Acetate. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;a029249.
90. Ficha técnica Copaxone® 40mg/ml solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios ,2015[citado 3 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/79515/FT_79515.html

91. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, 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. *Neurology*. 1995;45(7):1268-76.
92. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9700):1503-1511..
93. Khan F, Amatya B, Galea M. Management of fatigue in persons with multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2014;5:177.
94. Meca-Lallana J, Hernández L, Caminero AB, Girón JM, Cano-Orgaz A, Carcelén-Gadea M, et al. Fatigue Improvement after Switching Multiple Sclerosis Treatment from Interferon- β to Glatiramer Acetate in Clinical Practice. *Eur Neurol*. 2016;76(1-2):40-7.
95. Informe de posicionamiento terapéutico de teriflunomida-Aubagio® [Internet]. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2015[citado 3 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-teriflunomida-aubagio.pdf>
96. Ficha técnica Aubagio® 14 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2013 [citado 3 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/113838002/FT_113838002.html
97. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1293-303.
98. Meca-Lallana JE, Hernández-Clares R, Carreón-Guarnizo E. Tratamientos orales en esclerosis múltiple. *Med Clínica*. 2014;143:23-9.
99. Haghikia A, Gold R. TOWER confirms the efficacy of oral teriflunomide in MS. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:183.

100. IPT-dimetilfumarato-tecfigidera. [Internet]. Agencia española de Medicamentos y productos Sanitarios, 2015 [citado 3 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dimetilfumarato-tecfigidera.pdf>
101. Ficha técnica dimetilfumarato [Internet]. Agencia española de Medicamentos y productos Sanitarios [citado 3 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113837001/FT_113837001.pdf
102. Krishnamoorthy S, Pace B, Gupta D, et al. Dimethyl fumarate increases fetal hemoglobin, provides heme detoxification, and corrects anemia in sickle cell disease. *JCI Insight*. 2017;2(20):e96409.
103. Ficha técnica Gilenya® 0.5mg cápsulas duras [Internet]. Agencia española de Medicamentos y productos Sanitarios [citado 3 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/11677005/FT_11677005.html
104. Mallada-Frechin J, Meca-Lallana V, Barrero F, et al. Efectividad y seguridad del fingolimod en la práctica clínica habitual en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente en España: análisis intermedio del estudio MS NEXT. *Rev Neurol*. 2018;67(5):157-167.
105. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387-401.
106. Hunter SF, Bowen JD, Reder AT. The Direct Effects of Fingolimod in the Central Nervous System: Implications for Relapsing Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2016;30(2):135-147.
107. Ficha técnica Lemtrada 12mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. Agencia española de Medicamentos y productos Sanitarios [citado 3 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/112869001/FT_112869001.html
108. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alemtuzumab (Lemtrada®)[Internet]. Agencia española de Medicamentos y productos Sanitarios, 2015 [citado 3 de noviembre de 2018]. Disponible en:

- <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alemtuzumab-lemtrada.pdf>.
109. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alemtuzumab (Lemtrada®)[Internet]. Agencia española de Medicamentos y productos Sanitarios, 2015 [citado 3 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alemtuzumab-lemtrada.pdf>.
 110. Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: Key clinical trial results and considerations for use. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8:31-45.
 111. Lemtrada®-epar-public-assessment-report [Internet]. Agencia Europea del Medicamento [citado 4 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lemtrada-epar-public-assessment-report_en.pdf
 112. Ficha técnica natalizumab [Internet]. Agencia española de Medicamentos y productos Sanitarios [citado 4 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/06346001/FT_06346001.pdf
 113. Selewski DT, Shah GV, Segal BM, Rajdev PA, Mukherji SK. Natalizumab (Tysabri). *Am J Neuroradiol*. 2010;31(9):1588-90.
 114. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, Richman S, Pace A, Lee S, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2014;76(6):802-12.
 115. Ficha técnica plegridy® [Internet]. Agencia española de Medicamentos y productos Sanitarios [citado 4 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114934003/FT_114934003.pdf
 116. Informe de Posicionamiento Terapéutico de peginterferón beta-1a (Plegridy®). [Internet]. Agencia española de Medicamentos y productos Sanitarios, 2015 [citado 4 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-peginterferon-Plegridy.pdf?x17133>

117. Mullen J, Pickett C. JPMorgan Healthcare conference [Internet]. 2009 [citado 9 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/875045/000095013509000239/b73661biexv99w1.htm>
118. Informe de posicionamiento terapéutico Ocrevus® [Internet]. Agencia Europea del Medicamento [citado 5 de diciembre de 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_es.pdf
119. Proposed Mechanism of Action OCREVUS® (ocrelizumab) [Internet]. OCREVUS, 2019 [citado 9 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.ocrevus.com/hcp/about/moa.html>
120. OCREVUS_diagram [Internet]. Roche Ocrevus 2019 [citado 9 de octubre de 2019]. Disponible en: https://getonwithlife.co.nz/about-ocrevus/how-does-ocrevus-work/ocrevus_diagram/
121. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221-34.
122. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):209-20.
123. Scientific conclusions zinbryta® [Internet]. Agencia Europea del Medicamento [citado 28 de diciembre de 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/referral/zinbryta-article-20-procedure-scientific-conclusions_es.pdf
124. Zinbryta® European public assessment report [Internet]. Agencia Europea del Medicamento [citado 28 de diciembre de 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zinbryta-epar-product-information_es.pdf
125. Informe de Posicionamiento Terapéutico de cladribina [Internet]. Agencia Española del Medicamento, 2018 [citado 2 de noviembre de 2018]. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-cladribina-Mavenclad-esclerosis-multiple.pdf>

126. Ficha técnica mavenclad® cladribina [Internet]. Agencia Española del Medicamento [citado 27 de diciembre de 2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138481/anx_138481_es.pdf
127. Heiskanen S, Meriläinen P, Pietilä A-M. Health-related quality of life ? testing the reliability of the MSQOL-54 instrument among MS patients. *Scand J Caring Sci.* 2007;21(2):199-206.
128. Warnke C, Leussink VI, Goebels N, Aktas O, Boyko A, Kieseier BC, et al. Cladribine as a therapeutic option in multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2012;142(1):68-75.
129. Nieto Guindo P. Caracterización nutricional y calidad de vida en pacientes con esclerosis múltiple. Tesis Doctoral. Universidad de Murcia; 2014.
130. Giovannoni G, Rhoades RW. Individualizing treatment goals and interventions for people with MS. *Curr Opin Neurol.* 2012;25 Suppl:S20-S27. doi:10.1097/01.wco.0000413321.32834.aa
131. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. Guía de práctica clínica sobre la atención de personas con esclerosis múltiple. Barcelona. Agència d'informació, Avaluació i Qualitat en Salut; 2013. <https://www.cemcat.org/sites/default/files/guia-practica-clinica.pdf> [citado 3 de noviembre de 2018).]
132. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol.* 2015;15(4):273-9.
133. Hernández Clares R. Influencia de la toma de anticonceptivos Hormonales Combinados Orales en el Debut y el Curso Clínico de la Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente. Tesis doctoral. Universidad de Murcia; 2016.

134. Ficha técnica fampyra®. [Internet]. Agencia Española del Medicamento [citado 2 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/11699003/FT_11699003.pdf
135. Ficha técnica sativex® 2,7 mg/2,5 mg solución para pulverización bucal [Internet]. Agencia Española del Medicamento [citado 3 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/72544/FT_72544.html
136. Ficha técnica lioresal® 0,05mg/ml solución inyectable [Internet]. Agencia Española del Medicamento [citado 3 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/62346/FT_62346.html
137. Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2005;4(10):643-52.
138. ¿Qué es la neurorehabilitación? [Internet]. Observatorio Esclerosis Múltiple [citado 17 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.observatorioesclerosismultiple.com/es/tratamiento/que-es-la-neurorehabilitacion/>
139. Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Badalona: Euromedice Vivactis; 2017.
140. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sancristán J. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria* 2009;41:342-8.
141. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Health.* 2008;11(1):44-7.
142. Sabaté E. Adherence to long-term therapies, evidence for action [Internet]. World Health Organization, 2003 [citado 15 de marzo de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1

143. Arroyo E, González M, Grau C, Arnal C, Bujanda M, de Castro P, et al. Herramientas para mejorar la adherencia al tratamiento con inmunomoduladores en pacientes con esclerosis múltiple. *Neurologia*. 2010;25(9):544-51.
144. Shin H-W, Barletta B, Yoonessi L, Meinardi S, Leu S-Y, Radom-Aizik S, et al. Quantification of Aerosol Hydrofluoroalkane HFA-134a Elimination in the Exhaled Human Breath Following Inhaled Corticosteroids Administration: HFA-134a FOR MEASURING ASTHMA INHALER COMPLIANCE. *Clin Transl Sci*. 2015;8(5):445-50.
145. Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, Chan A, Tankersley MA. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: A non-experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Investig*. 2010;30(2):89-100.
146. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm Internet*. 2018;59(3):163-72.
147. Rincón Rincón JR, Jaimes Fernández DA, García Casallas JC, Beltrán A, Téllez A, Fernández-Ávila DG, et al. Métodos para la medición de la adherencia a medicamentos modificadores de la enfermedad orales en artritis reumatoide y factores asociados con baja adherencia farmacológica. *Rev Colomb Reumatol*. 2018;25(4):261-70.
148. López Romero LA, Romero Guevara SL, Parra DI, Rojas Sánchez LZ. Adherencia al tratamiento: Concepto y medición. *Hacia promoc. salud*. 2016; 21(1): 117-137.
149. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
150. Santolaya Perrín R, Fernández-Pacheco García Valdecasas M, Artech Eguizabal L, Gema Pérez Pérez I, Muñoz Muñoz N, Ibarra Barrueta O, et al. Adherencia subóptima al tratamiento en la esclerosis múltiple. *Farm Hosp*. 2012;36(3):124-9.

151. Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson JJ, Kamat S. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv Ther.* 2011;28(1):51-61.
152. Patti F. Optimizing the benefit of multiple sclerosis therapy: the importance of treatment adherence. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:1-9
153. Johnson KM, Zhou H, Lin F, Ko JJ, Herrera V. Real-World Adherence and Persistence to Oral Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis Patients Over 1 Year. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(8):844-52.
154. Santolaya Perrín R, Fernández-Pacheco García Valdecasas M, Artech Eguizabal L, Gema Pérez Pérez I, Muñoz Muñoz N, Ibarra Barrueta O, et al. Adherencia subóptima al tratamiento en la esclerosis múltiple. *Farm Hosp.* 2012;36(3):124-9.
155. Saiz A, Mora S, Blanco J. Cumplimiento terapéutico con terapias modificadoras de la enfermedad de primera línea en pacientes con esclerosis múltiple. Estudio COMPLIANCE. *Neurología.* 2015;30(4):214-22.
156. Río J, Porcel J, Téllez 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. doi:10.1191/1352458505ms1173oa
157. Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Baumann K a, Rudick R a. Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1997;54(5):531-3.
158. Lugaresi A, Rottoli MR, Patti F. Fostering adherence to injectable disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2014;14(9).
159. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria.* 2009;41(6):342-8.
160. Crawford A, Jewell S, Mara H, McCatty L, Pelfrey R. Managing treatment fatigue in patients with multiple sclerosis on long-term therapy: the role of multiple sclerosis nurses. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:1093-9.

161. Arroyo E, Grau C, Ramo C, Parra J, Sánchez-Soliño O. Estudio global de adherencia a los tratamientos inmunomoduladores en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante: Resultados a 2 años. *Neurología*. 2010;25(7):435-42.
162. Leist TP, Vermersch P. The potential role for cladribine in the treatment of multiple sclerosis: clinical experience and development of an oral tablet formulation. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(11):2667-2676.
163. Agashivala N, Wu N, Abouzaid S, et al. Compliance to fingolimod and other disease modifying treatments in multiple sclerosis patients, a retrospective cohort study. *BMC Neurol*. 2013;13:138.
164. Bergvall N, Petrilla AA, Karkare SU, Lahoz R, Agashivala N, Pradhan A, et al. Persistence with and adherence to fingolimod compared with other disease-modifying therapies for the treatment of multiple sclerosis: a retrospective US claims database analysis. *J Med Econ*. 2014;17(10).
165. Munsell M, Frean M, Menzin J, Phillips A. An evaluation of adherence in patients with multiple sclerosis newly initiating treatment with a self-injectable or an oral disease-modifying drug. *Patient Prefer Adherence*. 2016;Volume 11:55-62.
166. Gerber B, Cowling T, Chen G, Yeung M, Duquette P, Haddad P. The impact of treatment adherence on clinical and economic outcomes in multiple sclerosis: Real world evidence from Alberta, Canada. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;18:218-24.
167. Calidad de vida [Internet]. World Health Organization. 1997[citado 9 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/mental_health/media/68.pdf
168. Opara J, Jaracz K, Broła W. Quality of life in multiple sclerosis. *J Med Life*. 2010;3(4):352-8.
169. Frades Payo B, Forjaz MJ, Martínez Martín P. Situación actual del conocimiento sobre calidad de vida en la enfermedad de Parkinson: I. Instrumentos, estudios comparativos y tratamientos. *Rev Neurol*. 2009;49(11):594.

170. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) [Internet]. National Multiple Sclerosis Society. [citado 9 de enero de 2019]. Disponible en: [http://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Multiple-Sclerosis-Functional-Composite-\(MSFC\)](http://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Multiple-Sclerosis-Functional-Composite-(MSFC))
171. Guijarro, C. Moreno, S. Bermejo, F. Benito, J. Calidad de vida relacionada con la salud en esclerosis múltiple. *Rev. Esp. de Esclerosis múltiple*.2010; 13: 17-23..
172. Pelegrín Molina M., Gómez–Conesa A. Instrumentos de medida de la calidad de vida en esclerosis múltiple. *Fisioterapia*. 2002;24(2):56-62.
173. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005;19(2):135-50.
174. Olascoaga J. Calidad de vida y esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2010;51 (05):279-288
175. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*.1995;4(3):187-206.
176. Aymerich M, Guillamón I, Perkal H, Nos C, Porcel J, Montalbán X, et al. Adaptación al español del cuestionario específico MSQOL-54 para pacientes con esclerosis múltiple. *Neurología*. 2006;21(4):181-7.
177. Nortvedt MW, Riise T. The use of quality of life measures in multiple sclerosis research. *Mult Scler J*. 2003;9(1):63-72.
178. McCabe, M. P., & McKern, S. (2002). Quality of life and multiple sclerosis: Comparison between people with multiple sclerosis and people from the general population. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 9(4), 287–295.
179. Rudick RA, Miller D, Clough JD, Gragg LA, Farmer RG. Quality of life in multiple sclerosis. Comparison with inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Arch Neurol*. 1992;49(12):1237-1242.

180. Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, Jenkins VA. Intravenous versus Subcutaneous Drug Administration. Which Do Patients Prefer? A Systematic Review. *Patient - Patient-Centered Outcomes Res.* 2015;8(2):145-53.
181. Jørgensen T, Franchi A, Lelli F, Lee X, Bøgelund M, Alulis S. Preferences for Route of Administration, Frequency and Location - A Time-Trade-Off Study in the Italian General Population. *Value Health.* 2017;20(9):A637.
182. Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Badalona: Euromedice Vivactis; 2017.
183. Revicki DA. Patient assessment of treatment satisfaction: methods and practical issues. *Gut.* 2004;53(suppl 4):iv40-4.
184. Alhazzani A, Alqahtani M, Alamri N, Sarhan L, Alkhashrami S, Alahmarii M. Treatment satisfaction and adherence to medications among multiple sclerosis patients in Saudi Arabia. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2019;55(1):57.
185. Vermersch P, Hobart J, Dive-Pouletty C, Bozzi S, Hass S, Coyle PK. Measuring treatment satisfaction in MS: Is the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication fit for purpose? *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2017;23(4):604-13.
186. Haase R, Kullmann JS, Ziemssen T. Therapy satisfaction and adherence in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the THEPA-MS survey. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9(4).
187. Lindhiem O, Bennett CB, Trentacosta CJ, McLear C. Client Preferences Affect Treatment Satisfaction, Completion, and Clinical Outcome: A Meta-Analysis. *Clin Psychol Rev.* 2014;34(6):506-17.
188. Glanz BI, Musallam A, Rintell DJ, Chitnis T, Weiner HL, Healy BC. Treatment Satisfaction in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* 2014;16(2):68-75.
189. Calkwood J, Cree B, Crayton H, et al. Impact of a switch to fingolimod versus staying on glatiramer acetate or beta interferons on patient- and physician-reported outcomes in relapsing multiple sclerosis: post hoc analyses of the EPOC trial. *BMC Neurol.* 2014;14:220.

190. Villar López J, Lizán Tudela L, Soto Alvarez J, Peiró Moreno S. La satisfacción con el tratamiento. *Aten Primaria*. 2009;41(11):637-645
191. Coyle PK, Khatri B, Edwards KR, Meca-Lallana JE, Cavalier S, Ruffi P, et al. Patient-reported outcomes in relapsing forms of MS: Real-world, global treatment experience with teriflunomide from the Teri-PRO study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;17:107-15.
192. Fox E, Edwards K, Burch G, Wynn DR, LaGanke C, Crayton H, et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(5):607-19.
193. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2(1):12-12.
194. Bhalerao MS, Bolshete PM, Swar BD, et al. Use of and satisfaction with complementary and alternative medicine in four chronic diseases: a cross-sectional study from India. *The National Medical Journal of India*. 2013 Mar-Apr;26(2):75-78.
195. Liberato AC, Rodrigues RC, São-João TM, Alexandre NM, Gallani MC. Satisfaction with medication in coronary disease treatment: psychometrics of the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24:e2705.
196. Ting J, Liu Y, Petrillo J, Giannattasio G, Sabatella G. Treatment Satisfaction With Disease Modifying Therapies In Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Studies Using The Treatment Satisfaction Questionnaire For Medication (Tsqm). *Value Health*. 2015;18(7):A760-1.
197. Larson RD. Psychometric Properties of the Modified Fatigue Impact Scale. *Int J MS Care*. 2013;15(1):15-20.
198. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1984;65(3):135-8.

199. Ayache SS, Chalah MA. Fatigue in multiple sclerosis - Insights into evaluation and management. *Neurophysiol Clin.* 2017;47(2):139-171. doi:10.1016/j.neucli.2017.02.004
200. Páramo Camino MD, Izquierdo Ayuso G. Fatiga en la Esclerosis Múltiple. *Rev Esp Escler Mul.* 2007;1(5):19-27,
201. Kos D, Kerckhofs E, Ketelaer P, et al. Self-report assessment of fatigue in multiple sclerosis: a critical evaluation. *Occup Ther Health Care.* 2004;17(3-4):45-62.
202. Kos, D., Kerckhofs, E., Carrea, I., Verza, R., Ramos, M., & Jansa, J. (2005). Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Multiple Sclerosis Journal*, 11(1), 76–80.
203. Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler Clin Lab Res Lond.* 2002;8(6):523-6.
204. Donzé C, Malapel L, Kwiatkowski A, et al. Treatment discontinuation in multiple sclerosis: The French Web-based survey ALLIANCE. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2015;1.
205. Carattini T, Bocque E, Wisseman K, Poole E, Fafard L, Zarif M et al. Abstracts from the 32nd Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis. Decision Factors Relating to Prescribing Disease Modifying Therapies: Prediction of Adherence Behavior in Patients with Multiple Sclerosis. [Internet]. Nashville:CSMC ;2018 [citado 9 de enero de 2019]p.15. Disponible en: <https://cmscscholar.org/2018-nashville/>
206. Bruce JM, Hancock LM, Arnett P, Lynch S. Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality, and cognition. *J Behav Med.* 2010;33(3):219-27.
207. Chen K, Fan Y, Hu R, Yang T, Li K. Impact of Depression, Fatigue and Disability on Quality of Life in Chinese Patients with Multiple Sclerosis: Quality of Life of Multiple Sclerosis Patients. *Stress Health.* 2013;29(2):108-12.

208. Putzki N, Katsarava Z, Vago S, Diener HC, Limmroth V. Prevalence and Severity of Multiple-Sclerosis-Associated Fatigue in Treated and Untreated Patients. *Eur Neurol*. 2008;59(3-4):136-42.
209. Companioni Domínguez IM, Jiménez-Morales RM, Jiménez Nápoles N, Nápoles Prieto , Macías Delgado Y. Calidad de vida en la esclerosis múltiple: su relación con la depresión, fatiga y calidad del sueño. *Gacet Méd Espirit*.2013; 15(3):260-271
210. Gascoyne CR, Simpson S, Chen J, Mei I van der, Marck CH. Modifiable factors associated with depression and anxiety in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2019;140(3):204-11.
211. Patten SB. Psychopharmacology of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2019;165:309-315.
212. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33: 1444-1452.
213. Cambio de tratamiento en pacientes con formas remitentes-recurrentes de EM [Internet]. Aedem. [citado 2 de junio de 2020]. Disponible en: <https://aedem.org/welcome/151-vacio/300-cambio-de-tratamiento-en-pacientes-con-formas-remitentes-recurrentes-de-em>.
214. Okuda DT, Mowry EM, Cree B a. C, Crabtree EC, Goodin DS, Waubant E, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2011;76(8):686-92.
215. ¿Cómo afectan las lesiones medulares a la esclerosis múltiple? [Internet]. Merck Con la EM. 2019 [citado 4 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.conlaem.es/actualidad/esclerosis-multiple-lesiones-medulares>
216. Setayeshgar S, Kingwell E, Zhu F, Zhang T, Carruthers R, Marrie RA, et al. Persistence and adherence to the new oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis: A population-based study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:364-9.

217. Plan de adherencia al tratamiento. Uso responsable del medicamento. [Internet] Farmaindustria. 2016 [citado 4 de junio de 20202]. Disponible en: <https://www.farmaindustria.es/adherencia/>
218. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Ginebra: OMS; 2004.
219. Schreiber K, Kant M, Pflieger C, Jensen HB, Oesterberg O, Hald AR, et al. High treatment adherence, satisfaction, motivation, and health-related quality of life with fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis – results from a 24-month, multicenter, open-label Danish study. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1139-50.
220. Barbosa CD, Balp M-M, Kulich K, Germain N, Rofail D. A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:39-48.
221. Villar López J, Lizán Tudela L, Soto Álvarez J, Peiró Moreno S. La satisfacción con el tratamiento. *Aten Primaria*. 2009;41(11):637-45.
222. Ruiz MA, Pardo A, Rejas J, Soto J, Villasante F, Aranguren JL. Development and Validation of the “Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire” (SATMED-Q)©. *Value Health*. 2008;11(5):913-26.
223. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1994;21(1):9-14.
224. Gullo HL, Fleming J, Bennett S, Shum DHK. Cognitive and physical fatigue are associated with distinct problems in daily functioning, role fulfilment, and quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;31:118-23.
225. Menzin J, Caon C, Nichols C, White LA, Friedman M, Pill MW. Narrative Review of the Literature on Adherence to Disease-Modifying Therapies Among Patients with Multiple Sclerosis. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(1 Supp A):S24-40.

-
226. Ayache SS, Chalah MA. Fatigue in multiple sclerosis – Insights into evaluation and management. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 2017;47(2):139-71.

CAPÍTULO VII

ANEXOS

ANEXO I: ESCALA AMPLIADA DEL GRADO DE DISCAPACIDAD O ESCALA DE KURTZKE (EDSS)

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33: 1444-1452.

CRITERIOS DE PUNTUACIÓN

SISTEMAS FUNCIONALES (SF):

Función piramidal:

0. Normal
1. Signos anormales sin discapacidad
2. Discapacidad mínima
3. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
4. Paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
5. Paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa
6. Cuadriplejía
- V. Desconocido

Función cerebelosa

0. Normal
1. Signos anormales sin discapacidad
2. Ataxia leve
3. Ataxia de tronco moderada o ataxia de extremidades.
4. Ataxia grave, todas las extremidades.
5. Incapaz de realizar movimientos coordinados debido a la ataxia
- V. Desconocida

+: Añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

Función del tronco cerebral

0. Normal

1. Solamente signos
2. Nistagmo moderado u otra discapacidad leve.
3. Nistagmo grave, debilidad extraocular marcada o discapacidad moderada en otros pares craneales.
4. Disartria marcada u otra discapacidad marcada
5. Incapacidad para tragar o hablar
- V. Desconocida

Función sensitiva

0. Normal
1. Disminución sólo de la sensibilidad vibratoria o grafestesia, en 1 o 2 miembros.
2. Disminución leve de la sensibilidad táctil o dolorosa o posicional; y/o disminución moderada de la vibratoria en 1 o 2 miembros; o sólo de la vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
3. Disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa o posicional, y/o pérdida de la vibratoria en 1 o 2 miembros; o disminución leve de la táctil o dolorosa y/o disminución moderada en todas las pruebas propioceptivas en 3 o 4 miembros.
4. Disminución marcada de la sensibilidad táctil o dolorosa o pérdida de la propioceptiva, sola o combinada, en 1 o 2 miembros; o disminución moderada en táctil y dolorosa y/o grave disminución de la propioceptiva en más de 2 miembros.
5. Pérdida de la sensibilidad en 1 o 2 miembros; o disminución moderada de la táctil o dolorosa y/o pérdida de la propiocepción para la mayor parte del cuerpo por debajo de la cabeza.
6. Pérdida de sensibilidad por debajo de la cabeza
- V. Desconocida

Función vesical e intestinal (*Redefinición de Goodkin et al. Neurology 1992; 42: 859-863*).

Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa auto-cateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

- Vejiga
 - 1. Función normal
 - 2. Ligero titubeo, urgencia o retención
 - 3. Moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
 - 4. Incontinencia < semanal.
 - 5. Incontinencia > semanal.
 - 6. Incontinencia diaria.
 - 7. Catéter vesical.
- Intestino
 - 1. Función normal
 - 2. Estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
 - 3. Estreñimiento de menos de a diario, pero no incontinencia.
 - 4. Incontinencia < semanal.
 - 5. Incontinencia > semanal, pero no a diario.
 - 6. Ningún control intestinal.
 - 7. Grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

1. Normal.
2. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
3. El ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
5. Id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.

6. Id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
7. + añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal

Funciones mentales

1. Normal
2. Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
3. Ligera alteración cognitiva.
4. Moderada alteración cognitiva.
5. Marcada alteración cognitiva.
6. Demencia o síndrome cerebral crónico.

PUNTUACIÓN

0= Examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero, se acepta grado 1 en cerebral).

1.0= Ninguna discapacidad. Signos mínimos solamente en un apartado de la SF.

1.5= Ninguna discapacidad. Signos mínimos en más de un apartado de la SF.

2.0= Discapacidad mínima en un apartado de la SF (al menos uno con puntuación de 2).

2.5= Discapacidad mínima (dos apartados de la SF puntuando 2).

3.0= Discapacidad moderada en un SF (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.

3.5= Deambula sin limitaciones, pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.

4.0= Deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.

4.5= Deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.

5.0= Camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.

5.5= Camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.

6.0= Requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.

6.5= Ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.

7.0= Incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.

7.5= Incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.

8.0= Básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.

8.5= Básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de un grado 4+.

9.0= Paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.

9.5= totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.

10= Muerte por EM

ANEXO II. CRITERIOS DE MCDONALD 2017

| Resumen de los Criterios McDonald 2017 para el Diagnóstico de la EM | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ Requiere descartar los diagnósticos más probables ✓ Requiere la demostración de diseminación de lesiones en el sistema nervioso central en espacio y tiempo | |
| PRESENTACIÓN CLÍNICA | CRITERIOS ADICIONALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA EM |
| <ul style="list-style-type: none"> • 2 o más ataques y evidencia clínica de 2 o más lesiones; o • 2 o más ataques y evidencia clínica de una lesión con clara evidencia histórica de ataques anteriores implicando lesiones en localizaciones distintas | <p>...en una persona que ha experimentado un ataque típico/ CIS al inicio</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • 2 o más ataques y evidencia clínica de 1 lesión | <p>DEE mostrado por <u>uno</u> de estos criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ataque clínico adicional implicando distinta ubicación en el SNC - 1 o más lesiones T2 típicas en EM en 2 o más áreas del SNC: periventricular, cortical, juxtacortical, infratentorial o médula espinal |
| <ul style="list-style-type: none"> • 1 ataque y evidencia clínica de 2 o más lesiones | <p>DET mostrado por <u>uno</u> de estos criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ataque clínico adicional - Presencia simultánea de lesiones MRI típicas EM potenciadas y no potenciadas, o nueva T2 o lesión MRI potenciada comparada con la prueba de referencia (sin importar el momento de la prueba de referencia) - Bandas oligoclonales en LCR |
| <ul style="list-style-type: none"> • 1 ataque y evidencia clínica de 1 lesión | <p>DEE mostrado por uno de estos criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ataque adicional implicando diferentes sitios del SNC - 1 o más lesiones T2 típicas de la EM en 2 o más áreas del SNC: periventricular, cortical, juxtacortical, infratentorial o médula espinal <p>Y DET mostrado por uno de estos criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ataque clínico adicional - Presencia simultánea de lesiones MRI típicas EM potenciadas y no potenciadas, o nueva T2 o lesión MRI potenciada comparada con la prueba de referencia (sin importar el momento de la prueba de referencia) - Bandas oligoclonales LCR |
| 1 año de progresión de la enfermedad (retrospectiva o prospectiva) | <p>DEE mostrado por al menos dos de estos criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 o más lesiones T2 típicas en la EM (periventricular, cortical, juxtacortical o infratentorial). - 2 o más lesiones T2 en la médula espinal - Bandas oligoclonales FCE |

DET = Diseminación en el tiempo **SNC** = sistema nervioso central **LCR** = líquido cefalorraquídeo

DEE = Diseminación en el espacio **lesión T2** = lesión hiperintensa en T2 RM ponderada

Resumen de los Criterios de McDonald (67)

ANEXO III. CALENDARIO DE EVALUACIONES

| Visita | Basal | Visita 1 | Visita 2 (final) |
|--|-------------|----------|---------------------|
| Tiempo | Día -30 a 0 | Día ±90 | Día ±365 |
| Información para el paciente | X | | |
| Consentimiento informado | X | | |
| Criterios de inclusión/exclusión | X | | |
| Anamnesis ⁽¹⁾ | X | X | X |
| Evaluación neurológica ⁽²⁾ | X | X | X |
| Test de Morisky-Green | X | X | X |
| Cuestionario sobre la satisfacción con el tratamiento farmacológico (TSQM versión II) | X | X | X |
| Cuestionario modificado sobre el impacto de la fatiga (MFIS) | X | X | X |
| Escala de calidad de vida para EM (MSQoL-54) | X | X | X |

(1) Fecha del diagnóstico clínico de EMRR. Años de evolución de la EMRR. Historial de tratamientos modificadores de la enfermedad (fármaco, dosis, vía de administración, fecha de inicio y fin y motivo de cambio de tratamiento). Tratamiento inmunomodulador solicitado (fármaco, dosis, vía de administración y motivo de cambio). Enfermedades concomitantes y tratamiento farmacológico. En visita 1 y 2: Tratamiento inmunomodulador actual (fármaco, dosis, vía de administración fecha de inicio y fin).

(2) Estado de Discapacidad: Puntuación en la escala de discapacidad de Kurtzke o EDSS (Expanded Standard Disability Status Scale). En visita 1 y 2: Efectos adversos del tratamiento. Número de brotes. Causa de discontinuación del tratamiento si aplica (embarazo, lactancia, cirugía, etc).

**ANEXO IV. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
POR ESCRITO****INFLUENCIA DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMA-
COLÓGICO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE****Investigadores Principales:**

Dña. Iria Sánchez Martínez

Dña. Pilar Zafrilla Rentero

Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Católica San Antonio de Murcia
(UCAM)

D. José E. Meca Lallana

Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Yo, (con nombre y apellidos)

.....

- He leído la hoja de información del paciente sobre el estudio "Influencia de la vía de administración del tratamiento farmacológico en pacientes con Esclerosis Múltiple"
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con D/Dña.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

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

Entiendo que, al acceder a participar en este estudio, consiento en la recogida, tratamiento, cesión y transferencia (si procede) de mis datos personales, con respeto al anonimato, para fines de atención sanitaria y/o investigación médica.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y que mis datos puedan ser utilizados con fines de investigación.

Firma del/la participante: Fecha: ____/____/____

(Nombre completo en mayúsculas del paciente)

Día Mes Año

Nombre y apellidos del representante legal (cuando proceda):

Motivo de delegar la responsabilidad:

Firma del representante legal: Fecha: ____/____/____

(Legalmente autorizado para actuar

Día Mes Año

como representante personal para

firmar por nombre del paciente)

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

INFLUENCIA DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Nombre del investigador:

.....

Firma del investigador: Fecha: ____/____/____

(persona que conduce la obtención

Día Mes Año

del Consentimiento Informado)

Nombre de la persona que presenta / explica el documento:

.....

Firma de la persona que presenta / explica el documento:

.....

(Rellenar sólo en caso de que

aplique. Si es la misma persona

que quién obtiene el CI, no es

Fecha:

____/____/____

necesario rellenar este campo)

Día Mes Año

Por favor, recuerde que el formulario ha de ser completado POR EL/LA PARTICIPANTE, O EN EL CASO QUE PROCEDA POR UN FAMILIAR de su puño y letra

Muchas gracias por su colaboración

Sólo en caso de revocación del consentimiento:

Yo, D/D^a..... con DNI
....., paciente/representante, no doy la autorización para acceder a participar en este estudio, o revoco el consentimiento previo, si lo hubiere otorgado.

Firma del/la participante: Fecha: ____/____/____

Día Mes Año

ANEXO V. TEST DE MORISKY-GREEN

Número de paciente: |__|__|__|
|__|__|__|__|

FECHA: |__|__|_|_|_|_|_|-

- Visita Basal
 Visita 1 (Día ± 90)
 Visita 2 (Día ± 365)

INSTRUCCIONES

Consiste en una serie de 4 preguntas de contraste con respuesta dicotómica sí/no, que refleja la conducta del enfermo respecto al cumplimiento. Se pretenden valorar si el enfermo adopta actitudes correctas con relación con el tratamiento para su enfermedad; se asume que si las actitudes son incorrectas el paciente es incumplidor. Presenta la ventaja de que proporciona información sobre las causas del incumplimiento.

El paciente es considerado como cumplidor si se responde de forma correcta a las 4 preguntas, es decir, No/Sí/No/No.

Las preguntas, que se deben realizar entremezcladas con la conversación y de forma cordial, son las siguientes:

- | | SI | NO |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

ANEXO VI. CUESTIONARIO SOBRE LA SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (TSQM Versión II)Número de paciente: |_ | _ | _ | _ |
|_ | _ | - | _ | _ | _ | _ |

FECHA: |_ | _ | -

- Visita Basal
- Visita 1 (Día ±90)
- Visita 2 (Día ±365)

INSTRUCCIONES

Piense por unos minutos sobre su nivel de satisfacción o insatisfacción con el medicamento que está tomando en este estudio clínico. Nos interesa que evalúe la eficacia y los efectos secundarios del medicamento y si resulta sencillo y cómodo tomarlo. Realice su evaluación con base en las últimas dos a tres semanas o el periodo desde la última vez que lo tomó. En cada pregunta, marque la respuesta que corresponda mejor a su experiencia particular.

1. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con la capacidad del medicamento para prevenir o tratar su condición.

- 1 Muy insatisfecho(a)
- 2 Bastante insatisfecho(a)
- 3 Insatisfecho(a)
- 4 Algo satisfecho(a)
- 5 Satisfecho(a)
- 6 Bastante satisfecho(a)
- 7 Muy satisfecho(a)

2. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con la manera en la que el medicamento alivia sus síntomas.

- 1 Muy insatisfecho(a)
- 2 Bastante insatisfecho(a)
- 3 Insatisfecho(a)
- 4 Algo satisfecho(a)
- 5 Satisfecho(a)
- 6 Bastante satisfecho(a)
- 7 Muy satisfecho(a)

3. ¿Padece efectos secundarios a consecuencia de este medicamento? Incluya en su respuesta efectos secundarios muy leves o leves.

- 1 Sí
- 0 No

4. Indique el grado de su insatisfacción con los efectos secundarios que afectan a su salud física y a su actividad diaria (es decir, fuerza, nivel de energía, etc.).

- 1 Muy insatisfecho(a)
- 2 Bastante insatisfecho(a)
- 3 Algo insatisfecho(a)
- 4 Un poco insatisfecho(a)
- 5 Nada insatisfecho(a)
- 5)No aplica

5. Indique el grado de su insatisfacción con los efectos secundarios que interfieren con su capacidad mental (es decir, la capacidad de pensar con claridad, mantenerse despierto, etc.).

- 1 Muy insatisfecho(a)
- 2 Bastante insatisfecho(a)

- 3 Algo insatisfecho(a)
- 4 Un poco insatisfecho(a)
- 5 Nada insatisfecho(a)
- 5)No aplica

6. Indique el grado de su insatisfacción con los efectos secundarios que afectan a su estado de ánimo o sentimientos (es decir, ansiedad, tristeza, irritabilidad/enfado).

- 1 Muy insatisfecho(a)
- 2 Bastante insatisfecho(a)
- 3 Algo insatisfecho(a)
- 4 Un poco insatisfecho(a)
- 5 Nada insatisfecho(a)
- 5)No aplica

7. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con lo fácil que resulta tomar el medicamento.

- 1 Muy insatisfecho(a)
- 2 Bastante insatisfecho(a)
- 3 Insatisfecho(a)
- 4 Algo satisfecho(a)
- 5 Satisfecho(a)
- 6 Bastante satisfecho(a)
- 7 Muy satisfecho(a)

8. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con lo fácil que resulta planificar cuándo va a tomar el medicamento cada vez.

- 1 Muy insatisfecho(a)
- 2 Bastante insatisfecho(a)

- 3 Insatisfecho(a)
- 4 Algo satisfecho(a)
- 5 Satisfecho(a)
- 6 Bastante satisfecho(a)
- 7 Muy satisfecho(a)

9. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con la frecuencia con la que debe tomar el medicamento.

- 1 Muy insatisfecho(a)
- 2 Bastante insatisfecho(a)
- 3 Insatisfecho(a)
- 4 Algo satisfecho(a)
- 5 Satisfecho(a)
- 6 Bastante satisfecho(a)
- 7 Muy satisfecho(a)

10. Indique el grado de satisfacción con la manera en la que los aspectos positivos del medicamento compensan los aspectos negativos.

- 1 Muy insatisfecho(a)
- 2 Bastante insatisfecho(a)
- 3 Insatisfecho(a)
- 4 Algo satisfecho(a)
- 5 Satisfecho(a)
- 6 Bastante satisfecho(a)
- 7 Muy satisfecho(a)

11. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción general con el medicamento.

- 1 Muy insatisfecho(a)
- 2 Bastante insatisfecho(a)
- 3 Insatisfecho(a)
- 4 Algo satisfecho(a)
- 5 Satisfecho(a)
- 6 Bastante satisfecho(a)
- 7 Muy satisfecho(a)

ANEXO VII. CUESTIONARIO MODIFICADO SOBRE EL IMPACTO DE LA FATIGA (MFIS)

Número de paciente: |__|__|__|
|__|__|__|__|

FECHA: |__|__|_|_|_|_|_|-
|_|_|_|_|_|_|_|_|

Visita Basal

Visita 1 (Día ±90)

Visita 2 (Día ±365)

INSTRUCCIONES

A continuación, encontrará una lista de frases que describen hasta qué punto la fatiga puede afectar a una persona. La fatiga es una sensación de cansancio físico y falta de energía que muchas personas tienen de vez en cuando. En enfermedades como por ejemplo la esclerosis múltiple, la sensación de fatiga puede darse más a menudo y tener un impacto mayor de lo habitual. Por favor, lea atentamente cada frase y luego rodee con un círculo el número que mejor describa con qué frecuencia la fatiga le ha afectado en ese aspecto durante las últimas 4 semanas. (Si necesita ayuda para marcar sus respuestas, dígame al/a la entrevistador/a el número de la respuesta elegida). Por favor, responda a todas las preguntas. Si no está seguro/a de qué respuesta elegir, escoja la que más se acerque a su caso. El/la entrevistador/a puede explicarle cualquier palabra o frase que no entienda.

Debido a mi fatiga, durante las últimas 4 semanas...

| | <u>Nunca</u> | <u>Casi nunca</u> | <u>A veces</u> | <u>A menudo</u> | <u>Casi siempre</u> |
|--|--------------|-------------------|----------------|-----------------|---------------------|
| 1. me he sentido menos atento/a. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. me ha costado prestar atención durante periodos de tiempo largos. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. he sido incapaz de pensar con claridad | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. he estado torpe y poco coordinado/a. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| 5. he olvidado cosas con más facilidad. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. he tenido cuidado con la frecuencia y duración de mis actividades físicas. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. he estado menos motivado/a para hacer cualquier cosa que requiriera un esfuerzo físico. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. he estado menos motivado/a para participar en actividades sociales. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. me he visto limitado/a en mi capacidad para hacer cosas fuera de casa. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Debido a mi fatiga, durante las últimas 4 semanas...

| | <u>Nunca</u> | <u>Casi nunca</u> | <u>A veces</u> | <u>A menudo</u> | <u>Casi siempre</u> |
|--|--------------|-------------------|----------------|-----------------|---------------------|
| 10. me ha costado mantener un esfuerzo físico durante periodos de tiempo largos. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. me ha costado tomar decisiones. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. he estado menos motivado/a para hacer cualquier cosa que requiriera pensar. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. he sentido mis músculos débiles. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. me he sentido incómodo/a físicamente. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. me ha costado acabar tareas que requirieran pensar. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| 16. me ha costado organizar mis pensamientos cuando hacía cosas en casa o en el trabajo. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. he tenido menos capacidad para acabar tareas que requirieran un esfuerzo físico. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. me he sentido lento/a para pensar. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. me ha costado concentrarme. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. he limitado mis actividades físicas. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 21. he tenido que descansar más a menudo o durante periodos de tiempo más largos. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

ANEXO VIII. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA ESPECÍFICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE (MSQOL-54)

Número de paciente: |_||_||_||
|_||_||_||_||

FECHA: |_||_||-|_||_||-|_||_||

- Visita Basal
 Visita 1 (Día ±90)
 Visita 2 (Día ±365)

INSTRUCCIONES

Por favor conteste las siguientes preguntas. Algunas preguntas pueden parecerse a otras, pero cada una es diferente.

Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una x la casilla que mejor describa su respuesta.

¡Gracias por contestar a estas preguntas!

1. En general, usted diría que su salud es:

- | | | | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ |
| Excelente | Muy buena | Buena | Regular | Mala |

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- | | | | | |
|---|--|---|---------------------------------------|--|
| Mucho mejor ahora que hace un año | Algo mejor ahora que hace un año | Más o menos igual que hace un año | Algo peor ahora que hace un año | Mucho peor ahora que hace un año |
| <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ |

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

| ACTIVIDADES | Sí, me limita | Sí, me limita | No, no me |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | mucho | un poco | limita nada |
| | Sí, me limita mucho | Sí, me limita un poco | No, no me limita nada |
| 3. <u>Esfuerzos intensos</u> , tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| | Sí, me limita mucho | Sí, me limita un poco | No, no me limita nada |
| 4. <u>Esfuerzos moderados</u> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| | Sí, me limita mucho | Sí, me limita un poco | No, no me limita nada |
| 5. Coger o llevar la bolsa de la compra | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| | Sí, me limita mucho | Sí, me limita un poco | No, no me limita nada |
| 6. Subir <u>varios</u> pisos por la escalera | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| | Sí, me limita mucho | Sí, me limita un poco | No, no me limita nada |
| 7. Subir <u>un sólo</u> piso por la escalera | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |

| | | | |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | Sí, me limita mucho | Sí, me limita un poco | No, no me limita nada |
| 8. Agacharse o arrodillarse | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| | Sí, me limita mucho | Sí, me limita un poco | No, no me limita nada |
| 9. Caminar <u>un kilómetro o más</u> | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| | Sí, me limita mucho | Sí, me limita un poco | No, no me limita nada |
| 10. Caminar varios centenares de metros | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| | Sí, me limita mucho | Sí, me limita un poco | No, no me limita nada |
| 11. Caminar unos 100 metros | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| | Sí, me limita mucho | Sí, me limita un poco | No, no me limita nada |
| 12. Bañarse o vestirse por sí mismo | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |

13-16. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

| | Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
|--|---------------------------------------|--|---|---|-------------------------------------|
| 13. ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas? | Siempre <input type="checkbox"/> 1 | Casi siempre <input type="checkbox"/> 2 | Algunas veces <input type="checkbox"/> 3 | Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4 | Nunca <input type="checkbox"/> 5 |
| 14. ¿ <u>Hizo menos</u> de lo que hubiera querido hacer? | Siempre <input type="checkbox"/> 1 | Casi siempre <input type="checkbox"/> 2 | Algunas veces <input type="checkbox"/> 3 | Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4 | Nunca <input type="checkbox"/> 5 |
| 15. ¿Tuvo que <u>dejar de hacer algunas tareas</u> en su trabajo o en sus actividades cotidianas? | Siempre <input type="checkbox"/> 1 | Casi siempre <input type="checkbox"/> 2 | Algunas veces <input type="checkbox"/> 3 | Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4 | Nunca <input type="checkbox"/> 5 |
| 16. ¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)? | Siempre <input type="checkbox"/> 1 | Casi siempre <input type="checkbox"/> 2 | Algunas veces <input type="checkbox"/> 3 | Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4 | Nunca <input type="checkbox"/> 5 |

17-19. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

| Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
|---------|--------------|---------------|-----------------|-------|
|---------|--------------|---------------|-----------------|-------|

| | | | | |
|---------|--------------|---------------|-----------------|-------|
| Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
|---------|--------------|---------------|-----------------|-------|

17. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, por algún problema emocional?

| | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|

| | | | | |
|---------|--------------|---------------|-----------------|-------|
| Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
|---------|--------------|---------------|-----------------|-------|

18. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?

| | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|

| | | | | |
|---------|--------------|---------------|-----------------|-------|
| Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
|---------|--------------|---------------|-----------------|-------|

19. ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas menos cuidadosamente que de costumbre, por algún problema emocional?

| | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|

Versión española de MSQOL-54 © 1995, University of California, Los Angeles, adaptada por M. Aymerich y cols
2006.

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

 1

Nada

 2

Muy poco

 3

Regular

 4

Bastante

 5

Mucho

Dolor

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

 1

No, ninguno

 2

Sí, muy poco

 3

Sí, un poco

 4

Sí, moderado

 5

Sí, mucho

 6

Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

 1

Nada

 2

Muy poco

 3

Regular

 4

Bastante

 5

Mucho

Versión española de MSQOL-54 © 1995, University of California, Los Angeles, adaptada por M. Aymerich y cols
2006.

23-32. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...

| | Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
|--|---------------------------------------|--|---|---|-------------------------------------|
| 23. se sintió lleno de vitalidad? | Siempre <input type="checkbox"/> 1 | Casi siempre <input type="checkbox"/> 2 | Algunas veces <input type="checkbox"/> 3 | Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4 | Nunca <input type="checkbox"/> 5 |
| 24. estuvo muy nervioso? | Siempre <input type="checkbox"/> 1 | Casi siempre <input type="checkbox"/> 2 | Algunas veces <input type="checkbox"/> 3 | Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4 | Nunca <input type="checkbox"/> 5 |
| 25. se sintió tan bajo de moral que nada | Siempre <input type="checkbox"/> 1 | Casi siempre <input type="checkbox"/> 2 | Algunas veces <input type="checkbox"/> 3 | Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4 | Nunca <input type="checkbox"/> 5 |
| 26. se sintió calmado y tranquilo? | Siempre <input type="checkbox"/> 1 | Casi siempre <input type="checkbox"/> 2 | Algunas veces <input type="checkbox"/> 3 | Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4 | Nunca <input type="checkbox"/> 5 |
| 27. tuvo mucha energía? | Siempre <input type="checkbox"/> 1 | Casi siempre <input type="checkbox"/> 2 | Algunas veces <input type="checkbox"/> 3 | Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4 | Nunca <input type="checkbox"/> 5 |
| 28. se sintió desanimado y deprimido? | Siempre <input type="checkbox"/> 1 | Casi siempre <input type="checkbox"/> 2 | Algunas veces <input type="checkbox"/> 3 | Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4 | Nunca <input type="checkbox"/> 5 |
| 29. se sintió agotado? | Siempre <input type="checkbox"/> 1 | Casi siempre <input type="checkbox"/> 2 | Algunas veces <input type="checkbox"/> 3 | Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4 | Nunca <input type="checkbox"/> 5 |

| | Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 30. se sintió feliz? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| <hr/> | | | | | |
| | Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
| 31. se sintió cansado? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| <hr/> | | | | | |
| | Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
| 32. se sintió descansado al despertarse por la mañana? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

33. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

| | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

SALUD EN GENERAL

34-37. Por favor, diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

| | Totalmente cierta | Bastante cierta | No lo sé | Bastante falsa | Totalmente falsa |
|---|--|--|--|---|---|
| 34. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas | Totalmente cierta <input type="checkbox"/> 1 | Bastante cierta <input type="checkbox"/> 2 | No lo sé <input type="checkbox"/> 3 | Bastante falsa <input type="checkbox"/> 4 | Totalmente falsa <input type="checkbox"/> 5 |
| 35. Estoy tan sano como cualquiera | Totalmente cierta <input type="checkbox"/> 1 | Bastante cierta <input type="checkbox"/> 2 | No lo sé <input type="checkbox"/> 3 | Bastante falsa <input type="checkbox"/> 4 | Totalmente falsa <input type="checkbox"/> 5 |
| 36. Creo que mi salud va a empeorar | Totalmente cierta <input type="checkbox"/> 1 | Bastante cierta <input type="checkbox"/> 2 | No lo sé <input type="checkbox"/> 3 | Bastante falsa <input type="checkbox"/> 4 | Totalmente falsa <input type="checkbox"/> 5 |

| | Totalmente cierta | Bastante cierta | No lo sé | Bastante falsa | Totalmente falsa |
|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 37. Mi salud es excelente | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

PREOCUPACIÓN POR LOS PROBLEMAS DE SALUD

38-41. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuántas veces...

| | Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 38. Estuvo desanimado por sus problemas de salud? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 39. Se sintió frustrado por su salud? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 40. Fue su salud una preocupación en su vida? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 41. Se sintió agobiado por sus problemas de salud? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

FUNCIÓN COGNITIVA

42-45. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuántas veces...

| | Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
|---|---------------------------------------|--|---|---|-------------------------------------|
| 42. le costó concentrarse y pensar? | Siempre <input type="checkbox"/> 1 | Casi siempre <input type="checkbox"/> 2 | Algunas veces <input type="checkbox"/> 3 | Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4 | Nunca <input type="checkbox"/> 5 |
| 43. le costó mantener la atención en una actividad durante mucho tiempo? | Siempre <input type="checkbox"/> 1 | Casi siempre <input type="checkbox"/> 2 | Algunas veces <input type="checkbox"/> 3 | Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4 | Nunca <input type="checkbox"/> 5 |
| 44. tuvo problemas de memoria? | Siempre <input type="checkbox"/> 1 | Casi siempre <input type="checkbox"/> 2 | Algunas veces <input type="checkbox"/> 3 | Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4 | Nunca <input type="checkbox"/> 5 |
| 45. notaron otras personas, como familiares o amigos, que tiene problemas de memoria o concentración? | Siempre <input type="checkbox"/> 1 | Casi siempre <input type="checkbox"/> 2 | Algunas veces <input type="checkbox"/> 3 | Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4 | Nunca <input type="checkbox"/> 5 |

FUNCIÓN SEXUAL

46-49. Las preguntas que siguen se refieren a su función sexual y su satisfacción con ésta.

Por favor, conteste con la mayor exactitud posible refiriéndose sólo a las 4 últimas semanas.

Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto fue para usted un problema cada uno de los siguientes aspectos?

| HOMBRE | Nada problemático | Un poco problemático | Bastante problemático | Muy problemático |
|---|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| | Nada problemático | Un poco problemático | Bastante problemático | Muy problemático |
| 46. Falta de interés sexual | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| | Nada problemático | Un poco problemático | Bastante problemático | Muy problemático |
| 47. Dificultad para conseguir o mantener la erección | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| | Nada problemático | Un poco problemático | Bastante problemático | Muy problemático |
| 48. Dificultad para tener un orgasmo | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| | Nada problemático | Un poco problemático | Bastante problemático | Muy problemático |
| 49. Capacidad para satisfacer sexualmente a su pareja | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |

| MUJER | Nada problemático | Un poco problemático | Bastante problemático | Muy problemático |
|---|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| | Nada problemático | Un poco problemático | Bastante problemático | Muy problemático |
| 46. Falta de interés sexual | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| | Nada problemático | Un poco problemático | Bastante problemático | Muy problemático |
| 47. Tener una lubricación vaginal insuficiente | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| | Nada problemático | Un poco problemático | Bastante problemático | Muy problemático |
| 48. Dificultad para tener un orgasmo | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| | Nada problemático | Un poco problemático | Bastante problemático | Muy problemático |
| 49. Capacidad para satisfacer sexualmente a su pareja | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |

50. En general, durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto estuvo satisfecho con su función sexual?

| | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Muy | Algo | Ni satisfecho ni | Algo | Mucho insatisfe- |
| satisfecho | satisfecho | insatisfecho | insatisfecho | cho |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

51. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto problemas intestinales (estreñimiento, etc.) o urinarios han dificultado sus actividades sociales habituales con familiares, amigos, vecinos u otras personas?

| | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Nada | Un poco | Regular | Bastante | Mucho |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

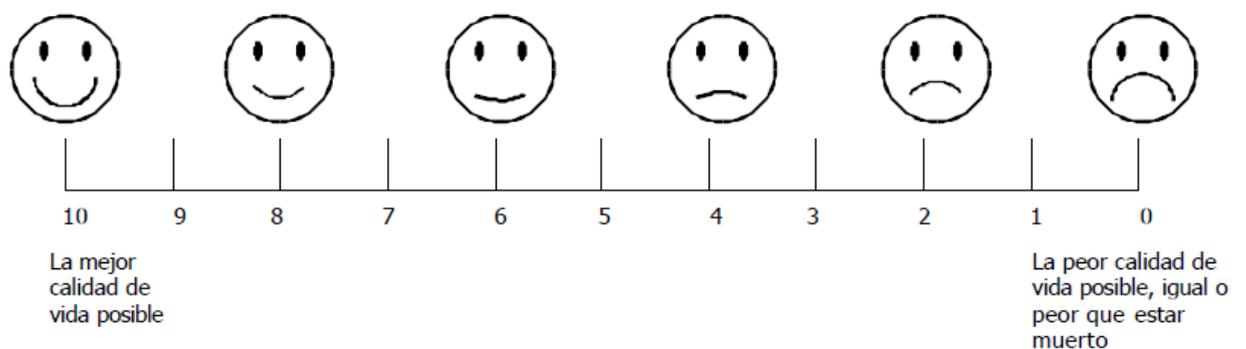
52. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha limitado para disfrutar de la vida?

| | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Nada | Un poco | Regular | Bastante | Mucho |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

CALIDAD DE VIDA

53. En general, ¿cómo valoraría usted su calidad de vida?

Marque un número en la escala siguiente:



54. ¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor cómo se siente con su vida en general?

| | | | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Horrible | Infeliz | En general insatisfecho | A veces satisfecho y a veces insatisfecho | En general satisfecho | Contento | Encantado |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 | <input type="checkbox"/> 7 |

ANEXO IX. INFORME COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN HCUVA

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 30/09/2019, acta 08/2019 ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. José E. Meca Lallana** referida al estudio:

Título: Influencia de la vía de administración del tratamiento farmacológico en pacientes con Esclerosis Múltiple (Estudio VAT/EM)

Código Promotor: JEM-TER-2019-01 **Código Interno:** 2019-5-1-HCUVA

Versión Protocolo Evaluada: 1.0 25/02/2019

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: GENERAL / 1.0 25/02/2019

1º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Orden SAS/3470/2009 del 16 de Diciembre de 2009 y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, las instalaciones y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta la realización del estudio por el **Dr. José E. Meca Lallana** como investigador principal en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Lo que firmo en Murcia, a 30 de septiembre de 2019

Fdo:



Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

ANEXO X. INFORME COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN UCAM**COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM****DATOS DEL PROYECTO**

| | | |
|-------------------------------|--|---------------------|
| Título: | "Evaluación de la adherencia al tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple y su relación con la vía de administración" | |
| Investigador Principal | Nombre | Correo-e |
| Dra. | Pilar Zafrilla Rentero | mpzafrilla@ucam.edu |

INFORME DEL COMITÉ

| | |
|--------------|------------|
| Fecha | 03/06/2016 |
|--------------|------------|

Tipo de Experimentación

| | |
|---|---|
| Investigación experimental clínica con seres humanos. | X |
| Utilización de tejidos humanos procedentes de pacientes, tejidos embrionarios o fetales. | X |
| Utilización de tejidos humanos, tejidos embrionarios o fetales procedentes de bancos de muestras o tejidos. | |
| Investigación observacional con seres humanos, psicológica o comportamental en humanos. | |
| Uso de datos personales, información genética, etc. | X |
| Experimentación animal. | |
| Utilización de agentes biológicos de riesgo para la salud humana, animal o las plantas. | |
| Uso de organismos modificados genéticamente (OMGs). | |

Comentarios Respecto al tipo de Experimentación

Nada Obsta

Comentarios Respecto a la metodología de experimentación

Nada Obsta

**ANEXO X. INFORME COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN UCAM
(CONTINUACIÓN)**



COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

| |
|------------------------------------|
| Sugerencias al Investigador |
| |

A la vista de la solicitud de informe adjunto por el Investigador y de las recomendaciones anteriormente expuestas el dictamen del Comité es:

| | |
|---|-------------------------------------|
| Emitir informe favorable | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Emitir informe desfavorable | <input type="checkbox"/> |
| Emitir informe favorable condicionado a subsanación | <input type="checkbox"/> |

| |
|--|
| MOTIVACIÓN <i>recomendación condicionada</i> |
|--|

Vº Bº El Presidente,

Fdo.: José Alberto Cánovas Sánchez



El Secretario,

Fdo.: José Alarcón Teruel

