



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA



TRABAJO FIN DE GRADO

**ANÁLISIS DE LA PERSISTENCIA EN
EL TRATAMIENTO SINTOMÁTICO Y
MODIFICADOR DE PRIMERA LÍNEA
EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

LAURA PÉREZ GALLARDO

Sevilla, Julio 2021



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Farmacia

**ANÁLISIS DE LA PERSISTENCIA EN EL TRATAMIENTO SINTOMÁTICO Y MODIFICADOR
DE PRIMERA LÍNEA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Laura Pérez Gallardo

Facultad de Farmacia, Sevilla, Julio de 2021

Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Virgen Macarena (Prácticas Tuteladas)

Tutor: Santiago Sandoval Fernández del Castillo

Cotutora: Sara Eichau Madueño

Trabajo Experimental

RESUMEN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa de etiología desconocida, que se manifiesta de muchas formas distintas y que es considerada la causa más frecuente de discapacidad neurológica en adultos jóvenes en el mundo occidental.

Esta enfermedad al afectar a la conducción nerviosa puede producir lesiones incapacitantes en los pacientes que la padecen. Es fundamental realizar un diagnóstico precoz y un inicio temprano de la terapia modificadora de la enfermedad para evitar o retardar lo máximo posible la progresión y así evitar recaídas, nuevas lesiones y la evolución de la discapacidad.

El objetivo de este trabajo es realizar un estudio de la persistencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple, así como las causas de abandono de los diferentes fármacos empleados. Para ello decidimos analizar los fármacos modificadores de la enfermedad catalogados en España de “primera línea” en pacientes NAIVE, así como los fármacos de dispensación hospitalaria empleados para tratar los síntomas.

Se escogió el período de estudio de 2010 a 2018, ampliando este margen para los tratamientos sintomáticos por su incorporación más tardía. Así obtuvimos una muestra de 220 pacientes con tratamiento sintomático y 246 con tratamiento modificador. Es un tamaño de muestra muy importante ya que se trata de un hospital de referencia nacional para esta patología. Con los datos obtenidos se examinaron las características demográficas de la población y las características relacionadas con el tratamiento, que incluimos como variables de nuestro estudio.

Con los datos obtenidos se ha llegado a una serie de conclusiones que creemos que pueden servir para futuros estudios y para su aplicación en la práctica clínica habitual. Éstos permiten tener una visión general de cómo han sido los tratamientos en el Hospital Universitario Virgen Macarena y los resultados de los mismos en nuestro período de estudio, período en el cual las condiciones de prescripción y disponibilidad de fármacos han ido variando en el tiempo.

PALABRAS CLAVES

Esclerosis múltiple, persistencia, tratamiento.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. Generalidades y fisiopatología de la Esclerosis Múltiple (EM)	4
1.2. Epidemiología	6
1.3. Etiología	7
1.4. Sintomatología y manifestaciones clínicas	8
1.5. Diagnóstico y pronóstico	10
1.6. Farmacoterapia de la Esclerosis Múltiple	13
1.6.1. Tratamientos modificadores de la enfermedad.....	14
1.6.2. Tratamiento sintomático	15
1.6.3. Tratamiento de los brotes	16
2. OBJETIVOS	16
3. MATERIAL Y MÉTODOS	17
3.1. Diseño del estudio	17
3.2. Ámbito de estudio	17
3.3. Población de estudio.....	17
3.4. Criterios de inclusión	17
3.5. Criterios de exclusión.....	17
3.6. Variables de estudio	18
3.7. Variables del resultado	18
3.8. Protocolo de recogida de datos.....	18
3.9. Análisis de los datos.....	19
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
4.1. Análisis descriptivo del tratamiento sintomático	20
4.1.1. Evaluación de la persistencia con fampridina y causas de abandono.	21

4.1.2.	Evaluación de la persistencia con Sativex® y causas de abandono.....	23
4.2.	Análisis descriptivo del tratamiento modificador de la enfermedad	26
4.2.1.	Análisis de la persistencia y de la precocidad en el inicio del tratamiento en pacientes que continúan con su primer tratamiento modificador.....	27
4.2.2.	Análisis de la persistencia y de la precocidad en el inicio del tratamiento en pacientes que abandonan su primer tratamiento modificador.	28
4.2.3.	Causas de abandono del tratamiento modificador de la enfermedad. ...	29
4.2.4.	Valoración de la evolución del EDSS en los pacientes que abandonaron su primer tratamiento modificador.....	31
5.	CONCLUSIONES.....	33
6.	BIBLIOGRAFÍA	36

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Generalidades y fisiopatología de la Esclerosis Múltiple (EM)

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa de tipo autoinmune, inflamatoria y desmielinizante que afecta al sistema nervioso central (cerebro y médula espinal). Se trata de una enfermedad crónica cuya causa es desconocida. (Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan y Hospital General de Tomelloso, 2019) (AEDEM, 2021)

El daño al nervio se debe a la inflamación producida por las células inmunitarias del propio cuerpo, y es esta desmielinización la que provoca una alteración en la conducción eléctrica de los nervios, de manera que no se produce correctamente la conexión del cerebro con el resto del cuerpo, produciendo los síntomas característicos de esta enfermedad.

La vaina de mielina que rodea el axón de la neurona hace que la transmisión del impulso nervioso sea rápida, ya que éstos no recorren toda la membrana neural, sino que utilizan unos espacios que hay en esta capa de mielina (nódulos de Ranvier) haciendo que salten y recorran el axón a altas velocidades. Sin embargo, cuando la fibra está desmielinizada la posibilidad saltatoria a lo largo del axón es menor, de manera que se reduce la velocidad de conducción.

(Figura 1)

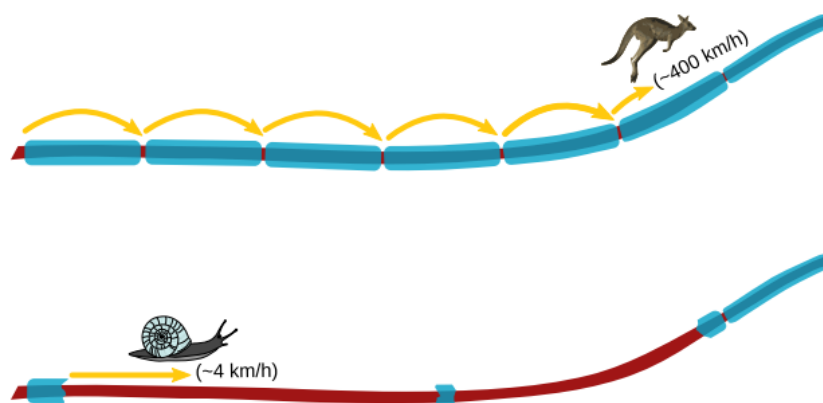


Figura 1. Comparación de la conducción en las fibras nerviosas normales y las desmielinizadas. (Federación Galega de Esclerose Múltiple, 2019)

“Los síntomas crónicos de la enfermedad se deben al bloqueo permanente de la conducción nerviosa e incluso a la pérdida de axones, relacionándose esto último con la aparición de la incapacidad irreversible”. (FEGADEM, 2019) También se piensa que estos síntomas permanentes pueden ser por un fallo en los mecanismos reparadores de la mielina, por distrofia o adelgazamiento de axón, o por una pérdida crítica del número de axones y a fallo de los mecanismos compensatorios neuronales. (Ayuso-Peralta y De Andrés, 2002)

Como hemos mencionado anteriormente, las células inflamatorias, tanto las células T como las B, son las que provocan la desmielinización. Las proteínas de la mielina son reconocidas por el complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II (CMH II) que activa el complejo receptor de las células T. Para que los linfocitos T reaccionen con la mielina como si ésta fuera un autoantígeno es necesario que tengan una desregulación inmunológica, es decir, sean autorreactivos. Los linfocitos T autorreactivos acceden al sistema nervioso central (SNC) mediante la expresión de integrinas, las cuales permiten su adhesión a la superficie endotelial de la barrera hematoencefálica (BHE) para su posterior degradación. Una vez en el SNC, las células T generan dos tipos de respuestas: TH1 y TH2, siendo la TH1 la que se produce en la EM. La respuesta TH1 produce citoquinas proinflamatorias (IL2, TNF e INF), activa células presentadoras de antígenos (CPA) e inhiben la respuesta tipo TH2 (antiinflamatoria). (Domínguez Moreno et al., 2012) La destrucción de la mielina puede deberse a tres mecanismos complementarios: la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) por los linfocitos Th₁; la liberación de TNF α , radicales libres de oxígeno (ERO), óxido nítrico y proteasas por los macrófagos activados; y por la activación de la cascada del complemento mediado por anticuerpos. (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2019)

Hasta ahora, la teoría más aceptada era que las células T eran las responsables del daño causado en el sistema nervioso y que las células B sólo producían anticuerpos, aunque esto no terminaba de dar una explicación completa. Estudios recientes demuestran el importante papel que tienen las células B en la fisiopatología de esta enfermedad, ya que se encuentran elevadas en determinadas lesiones del SNC y líquido cefalorraquídeo (LCR), y muestran una expansión clonal e hipermutación como reflejo de su activación. (Cuevas-García et al., 2018) En determinados estudios se ha comprobado que el uso del anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab) para reducir el número de células B antes de la inducción de encefalitis autoinmune experimental (EAE), produjo una supresión significativa de la aparición de la enfermedad. (Duffy et al., 2014) El principal papel de las células B en la EM es la producción de citoquinas proinflamatorias (como linfotóxina, TNF α , IL-6, IL-12...), y su capacidad para actuar como células presentadoras de antígenos para activar a las células T. (**Figura 2**)

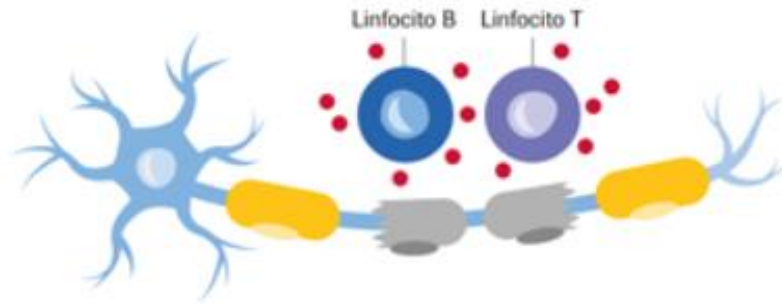


Figura 2. Papel de los linfocitos B y T en el ataque a la vaina de mielina. (Roche pacientes)

1.2. Epidemiología

La EM es la causa más frecuente de discapacidad neurológica en adultos jóvenes, considerándose en el mundo occidental, y en España, el principal motivo de invalidez neurológica del adulto joven después de los accidentes de tráfico. (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2019) La enfermedad suele diagnosticarse entre los 25 y los 30 años, apareciendo de forma más temprana en mujeres y con una incidencia mayor en éstas, siendo de 2,5 mujeres por cada hombre. Además, se ha detectado una tendencia de aumento en esta diferencia, ya que la incidencia en mujeres se ha duplicado en los últimos años. (Povedano et al., 2019) Las mujeres suelen presentar un curso clínico remitente-recurrente, mientras que en los hombres es más frecuente ver formas progresivas y con peor pronóstico. (Domínguez Moreno et al., 2012)

Se estima que en el mundo existen unos 2,5 millones de personas afectadas, con una prevalencia mayor en climas templados. Asia central es la región con menor prevalencia (menos de 5 casos por 100.000 habitantes), mientras que algunos de los países con mayores tasas son Estados Unidos, Canadá y Reino Unido, con alrededor de 300 casos por 100.000 habitantes. (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2019) En España, la prevalencia es de 80-125 casos por cada 100.000 habitantes, suponiendo alrededor de unos 47.000 pacientes. (Povedano et al., 2019)

La incidencia parece ser cada vez mayor, aunque esto puede deberse a una detección más rápida por la mejora en las técnicas de diagnóstico, la mayor preparación de los especialistas y por el incremento de la cantidad y calidad de la atención sanitaria. Si realmente el aumento de esta incidencia se debe a un incremento real de casos, quiere decir que se están produciendo cambios en los factores ambientales y/o genéticos, aumentando la posibilidad de desarrollar EM. (FEGADEM, 2019)

1.3. Etiología

La causa o causas exactas de la enfermedad son desconocidas, pero la hipótesis actual más aceptada es que es debida a la combinación de varios factores: un factor ambiental desconocido, que en una persona con una predisposición genética particular origina una alteración en los mecanismos de control de la inmunidad, desencadenando así esta enfermedad. (FEGADEM, 2019)

➤ Factor ambiental

Algunos estudios han ido encaminados hacia agentes infecciosos (virus o bacterias) como el virus del Epstein-Barr, o a sustancias químicas como los solventes orgánicos (FEGADEM, 2019), además del tabaco, toxinas y niveles bajos de vitamina D (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2019). Aunque se ha investigado mucho acerca de esto, aún no existen evidencias que relacionen alguno de estos agentes con la patogenia de la EM, sin embargo, la hipótesis con mayor aceptación es la infección por un virus latente.

“Las enfermedades de origen viral que se han relacionado con la etiología de la EM son la enfermedad por el virus del moquillo canino, sarampión, varicela zóster, encefalitis por garrapatas, infección por HTVL- 1, LM-7, virus del herpes 6 y virus Epstein-Barr.” (Domínguez Moreno et al., 2012)

También se ha comprobado que las hormonas sexuales afectan a la sintomatología y curso de la enfermedad, ya que se observa un efecto protector de los estrógenos y progestágenos, y con niveles altos de testosterona. (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2019) Esto explica que se haya observado durante el embarazo, concretamente en el segundo y el tercer trimestre, una disminución del número y gravedad de recaídas en pacientes con EM, ya que en esta etapa el nivel de estrógenos y progestágenos es 20 veces mayor. (Vukusic et al., 2004)

➤ Factor genético

La predisposición genética en la EM se apoya de estudios epidemiológicos en los que se señala la existencia de cierta predisposición familiar, además de una diferente incidencia según la etnia. Esta enfermedad no se hereda con un patrón mendeliano, pues el riesgo de padecer EM es del 5% en gemelos dicigóticos y del 25-30% en monocigóticos, lo que sugiere que deben existir otros factores que contribuyan a la susceptibilidad de cada individuo. Sin embargo, mientras que el riesgo de padecer EM en la población general es del 0,1-0,2%, para personas con familiares de primer grado con EM se incrementa a un 3-5%, y si son hijos de dos personas afectadas la probabilidad aumenta hasta un 30%. (FEGADEM, 2019) Es decir, “un 15-20% de los enfermos

con EM tienen un familiar afectado por la enfermedad.” Se sugiere que la herencia es de tipo poligénica, es decir, mediada por varios genes independientes. (Uría, 2002)

El origen étnico también influye en el desarrollo de la EM, pues se ha visto que las personas de origen afroamericano tienen un riesgo de un 40% menor que las personas de raza blanca, y que los nativos americanos, mexicanos, puertorriqueños y japoneses también son poblaciones de bajo riesgo. Además, existe una aparente ausencia de la enfermedad en personas chinas y filipinas. (Domínguez Moreno et al., 2012)

1.4. Sintomatología y manifestaciones clínicas

El curso de la esclerosis múltiple es muy variable, incluso se le conoce como la “enfermedad de las mil caras”, ya que puede variar mucho de una persona a otra. La discapacidad física puede aparecer al inicio de la enfermedad, aunque lo normal es que aparezca tras varios años de evolución. Por otro lado, las manifestaciones clínicas son muy variadas, ya que dependen de los nervios afectados y del grado de afectación de la conducción nerviosa. (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2019)

Entre los síntomas más característicos de la enfermedad, encontramos: afectaciones motoras (pérdida de fuerza, espasticidad, espasmos musculares, etc), trastornos en la coordinación de los movimientos (ataxia), fatiga, alteraciones en la sensibilidad, adormecimiento de las extremidades, neuritis óptica, trastorno en el habla, incontinencia urinaria, estreñimiento... (**Figura 3**) (FEGADEM, 2019) De estos podemos destacar como el más común la fatiga, la cual afecta al 90% de los pacientes y repercute mucho en su calidad de vida. (Yusta et al., 2019)

“La mitad de personas con EM experimentan un deterioro cognitivo de mayor o menor magnitud y de distinta índole: dificultad para concentrarse o para mantener la atención, pérdida de memoria, disminución de la velocidad de procesamiento de la información, deterioro de la fluidez verbal o dificultad para el enjuiciamiento.” Asimismo, este conjunto de síntomas que forman parte de la enfermedad puede alterar el estado emocional de la persona, haciendo que puedan aparecer estados de depresión y/o ansiedad. (Observatorio para la EM, 2021) (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2019)

Todos estos síntomas pueden verse empeorados por el calor, el ejercicio físico intenso, situaciones de estrés, infecciones, traumatismos... Lo cual pueden desencadenar nuevos brotes. (FEGADEM, 2019)

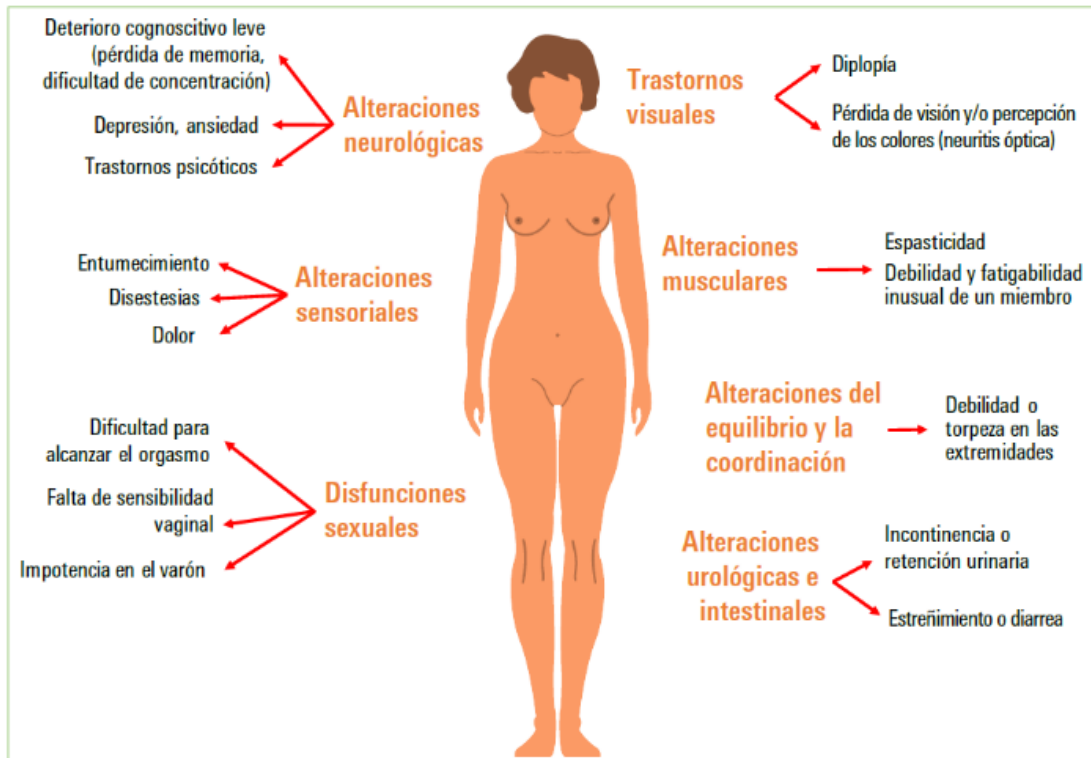


Figura 3. Sintomatología de la EM. (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2019)

Basándonos en el curso clínico de la enfermedad, podemos clasificarla en varios subtipos o formas clínicas (AEDEM, 2021) (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2019) (FEGADEM, 2019) (Povedano et al., 2019) (**Figura 4**):

- EM benigna: es aquella en la que tras uno o dos brotes se produce una recuperación completa sin empeoramiento de la enfermedad a lo largo del tiempo.
- Remitente-recurrente (EMRR): es la forma más frecuente. Se caracteriza por la existencia de períodos de recaída (brotes) seguidos de etapas de estabilización. Estos nuevos brotes suelen deberse a la aparición de nuevas lesiones en el SNC, y normalmente tienen un inicio brusco. Parece ser que entre las recaídas no hay progresión de la enfermedad.
- Secundaria progresiva (EMSP): comienza como la EMRR pero termina produciendo un deterioro continuo ya que existen recaídas superpuestas sin períodos de remisión.
- Primaria progresiva (EMPP): afecta al 10-15% de los pacientes y en ella hay una ausencia de brotes, de manera que el comienzo es lento y el deterioro progresivo, sin períodos de remisión. Solo existen fases de estabilidad ocasionales. Suele comenzar en pacientes mayores de 40 años, afecta a ambos sexos por igual y se presenta normalmente con una paraparesia espástica progresiva.

- Progresiva recidivante (EMPR): es el subtipo menos común. La discapacidad aumenta desde el inicio, aunque existen brotes agudos claros en los que hay remisión pero con progresión de la enfermedad.

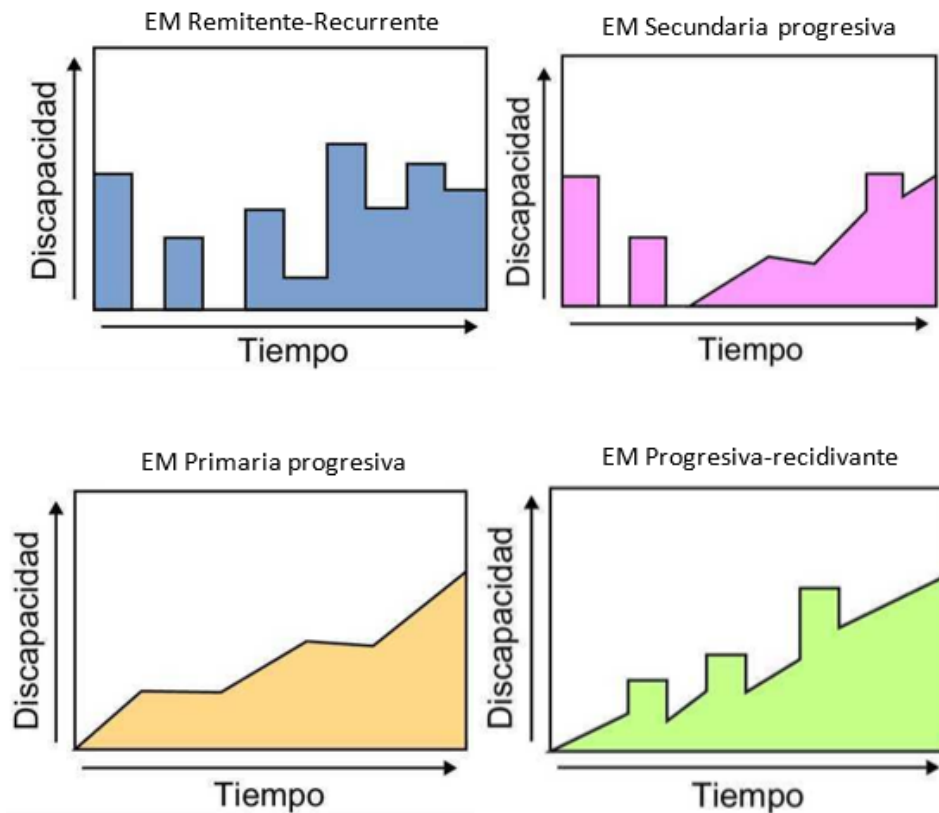


Figura 4. Formas clínicas de la EM (Martinez-Altarriba et al., 2015)

Evolución

La evolución inicial más frecuente es la EMRR (~85 % de los pacientes). La EMPP ocurre en alrededor del 10 % de los enfermos, y la EMPR es muy poco frecuente pero de pronóstico grave. Al cabo de unos 15-20 años un 85% los pacientes con una EMRR suelen presentar una evolución secundariamente progresiva (EMSP), que se caracteriza por un deterioro neurológico lento y progresivo con o sin brotes superpuestos. (Guía de la SEN, 2014) (IPT, 2021)

1.5. Diagnóstico y pronóstico

El diagnóstico de la esclerosis múltiple se basa en la historia clínica del paciente y en un examen físico y neurológico, ya que no existen pruebas diagnósticas específicas. Además, es importante hacer un diagnóstico diferencial con otras patologías infecciosas y autoinmunes que afectan al SNC. Las pruebas que se utilizan como apoyo al diagnóstico son las siguientes (SEFH, 2019) (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2019):

- **Resonancia magnética nuclear (RMN):** es la técnica más sensible en la detección de lesiones desmielinizantes en pacientes con EM (Guía de la SEN, 2014) y la que mayor evidencia de eficacia tiene. Ésta identifica las lesiones en el cerebro y en la médula espinal mediante el uso de contrastes como el gadolinio. Sin embargo, la RMN no es un buen indicador de la discapacidad para la EM, pues se ha visto que la relación entre las lesiones mostradas por esta prueba y la discapacidad es débil, sobre todo en fases avanzadas de la enfermedad y formas progresivas. (Bermejo Velasco et al., 2011)
- **Potenciales evocados:** se realiza mediante la colocación de electrodos sobre la piel que emiten unas señales electrónicas y se mide la rapidez del sistema nervioso central en responder a este estímulo.
- **Líquido cefalorraquídeo (LCR):** El estudio del LCR es útil para el diagnóstico y como marcador pronóstico de la EM. Aunque no está incluido en los criterios de McDonald para las formas remitentes-recurrentes, es muy útil cuando la presentación clínica es atípica o las lesiones de RM son inespecíficas. (Guía de la SEN, 2014) En esta prueba se busca en el LCR proteínas relacionadas con la inflamación del SNC, concretamente la presencia de bandas oligoclonales procedentes de la síntesis intratecal de IgG. Estas bandas oligoclonales son detectables en el 95% de los pacientes con EM.

Además de las pruebas mencionadas, y usando estas, para el diagnóstico de la EM se aplican una serie de criterios que son los “Criterios de Mc Donald”, actualizados en 2017. (**Tabla 1**) De esta manera, cuando se cumplen criterios de diseminación temporal (2 o más episodios de déficit neurológico separados en al menos 1 mes de tiempo) y/o diseminación espacial (síntomas que indiquen al menos 2 lesiones en el SNC), sin existir un diagnóstico alternativo, podemos confirmar el diagnóstico de EM. Si no se cumplen totalmente estos criterios, el diagnóstico es “posible esclerosis múltiple”. (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2019)

Tabla 1. Criterios de Mc Donald 2017 para el diagnóstico de la EM (Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan y Hospital General de Tomelloso, 2019)

Tabla 1. CRITERIOS DE MC DONALD 2017	
≥ 2 brotes	≥ 2 lesiones o evidencia clínica de una lesión con constatación de historia clínica razonable de un ataque previo
≥ 2 brotes	Con evidencia clínica de 1 lesión. Necesario demostrar diseminación en el espacio mediante un ataque clínico adicional o mediante RM o demostración de bandas oligoclonales específicas en LCR.

1 ataque clínico	Evidencia clínica de al menos 2 lesiones. Necesario demostrar diseminación en tiempo debe demostrarse mediante un ataque clínico adicional o mediante RM o demostración de bandas oligoclonales específicas en LCR.
1 ataque clínico	Con evidencia clínica de 1 lesión. Necesario demostrar diseminación en espacio y tiempo mediante un ataque clínico adicional, RM o demostración de bandas oligoclonales específicas en LCR (para la diseminación temporal)

Pronóstico

Una gran variedad de factores se han identificado como indicadores pronósticos de la EM (Guía de la SEN, 2014), desde factores demográficos, edad y sexo, síntomas de inicio, tipo y localización de lesiones iniciales, intervalo entre brotes, etcétera. (**Tabla 2**)

Tabla 2. Factores pronósticos de la EM (SEFH, 2019)

Tabla 2. Factores Pronósticos de la EM		
FACTOR PRONÓSTICO	MEJOR PRONÓSTICO	PEOR PRONÓSTICO
Sexo	Mujer	Hombre
Edad de inicio	Joven	Mayor
Forma clínica	EMRR	EMPP
Síntomas de inicio	Sensitivos y visuales	Motores y cerebelosos
Signos tras el primer brote	Sin secuelas	Con secuelas
Brotos en los 2 primeros años	Escasos	Frecuentes
Intervalo de tiempo entre primer y segundo brote	Prolongado	Breve
EDDS tras 2-5 años de evolución	Baja	Alta

Por lo general, la EMRR tiene mejor pronóstico que las formas progresivas, pues existen evidencias de que la discapacidad irreversible es más temprana en aquellos pacientes con formas progresivas desde el comienzo de la enfermedad, que en pacientes que la iniciaron con una forma remitente-recurrente. (Bermejo Velasco et al., 2011)

Para valorar la funcionalidad de los pacientes se usan escalas que miden el grado de deterioro o discapacidad, como es el caso de la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS, siglas en inglés), la cual se usa también para valorar la eficacia de los tratamientos. Esta escala usa un

rango que va desde el 0, que se trata de una exploración neurológica normal, hasta el 10, que sería la muerte causada por la enfermedad, y que va en intervalos de 0,5 puntos. (Povedano et al., 2019) (**Figura 5**) “Con esta escala podemos cuantificar la afectación de 8 sistemas funcionales: piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensibilidad, intestino y vejiga, visual, mental y otros.” (Domínguez Moreno et al., 2012).



Figura 5. Escala EDSS (Expanded Disability Status Scale) para la evaluaci3n cl3nica de la EM (Domínguez Moreno et al., 2012)

Por tanto, para hacer un seguimiento de la evoluci3n del paciente y valorar la respuesta al tratamiento, debemos tener en cuenta (Domínguez Moreno et al., 2012):

- N3mero de reca3das
- Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS)
- Cambios en la Resonancia Magn3tica Nuclear (RMN)

1.6. Farmacoterapia de la Esclerosis M3ltiple

El tratamiento farmacol3gico est3 enfocado en prevenir la discapacidad, reduciendo la frecuencia, gravedad y duraci3n de las reca3das, y mejorando los s3ntomas. Asimismo, es importante complementarlo con un tratamiento rehabilitador, con la finalidad de restablecer la funcionalidad, mejorando no solo factores f3sicos, sino tambi3n psicol3gicos y sociales de los pacientes con EM, haciendo con esto que la calidad de vida sea mayor. (Domínguez Moreno et al., 2012) (Hern3ndez P3rez, 2000)

La farmacoterapia de la EM puede clasificarse en 3 grupos:

- a) Tratamientos modificadores de la enfermedad
- b) Tratamiento de los síntomas
- c) Tratamiento de los brotes

1.6.1. Tratamientos modificadores de la enfermedad

Está compuesto por inmunomoduladores e inmunosupresores que modulan el mecanismo autoinmune de la enfermedad, disminuyendo así la actividad inflamatoria en el SNC. Estos fármacos se clasifican en: tratamiento de primera línea y tratamiento de segunda línea. Normalmente se inicia el tratamiento con fármacos de primera línea, y si estos fallan, se cambia a los de segunda línea; aunque cuando se trata de una forma muy activa o con mal pronóstico se puede elegir desde el principio un tratamiento de segunda línea. (Yusta et al., 2019) (**Tabla 3**)

La EM tiene un componente inflamatorio, que predomina en fases tempranas de la enfermedad, y otro neurodegenerativo, que predomina en las fases más avanzadas, sin embargo, en la actualidad no se disponen de fármacos efectivos en estas últimas etapas neurodegenerativas. (Yusta et al., 2019) Por ello, es fundamental un inicio precoz del tratamiento una vez diagnosticada la enfermedad, pues se ha demostrado una mejor respuesta y una mejor evolución de la enfermedad, ya que, de esta manera, prevenimos la aparición de lesiones irreversibles en el SNC y la progresión de la discapacidad.

Estos tratamientos están indicados para formas Remitentes-recurrentes, excepto Interferón β -1B que se usa también en la EMSP que cursa con algún brote, y Ocrelizumab (*Ocrevus*[®]) que se utiliza además como tratamiento en la EMPP. (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2019)

Con la aparición de terapias nuevas y mucho más efectivas el objetivo del tratamiento ha evolucionado a lo que se denomina “NEDA” (no evidence of disease activity), o sea que no haya evidencia de actividad de la enfermedad: sin recaídas, sin progresión de la discapacidad y sin nuevas lesiones en RM. E incluso últimamente algunos autores hablan de NEDA-4, que incluye una evaluación de la pérdida del volumen del cerebro o atrofia cerebral (Roche pacientes, 2021).

Tabla 3. Tratamiento modificador de la enfermedad en la EM (Yusta et al., 2019)

TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE		
VIA	PRIMERA LÍNEA	SEGUNDA LÍNEA
PARENTERAL	Interferón β-1B (<i>Extavia</i> [®] , <i>Betaferon</i> [®]): sc, cada 2 días	Natalizumab (<i>Tysabri</i> [®]): i.v., cada 4 semanas EA: cefaleas, náuseas, fatiga, LMP...
	Interferón β-1A (<i>Avonex</i> [®] semanal, <i>Rebif</i> [®] 3 veces por semana): sc e i.m.	
	Peginterferón β-1A (<i>Plegridy</i> [®]): sc e i.m., cada 2 semanas EA: síndrome pseudogripal, lesiones cutáneas, depresión...	Ocrelizumab (<i>Ocrevus</i> [®]): i.v., cada 6 meses EA: infecciones respiratorias
	Acetato de glatiramero (<i>Copaxone</i> [®]): sc, 20mg/mL diaria o 40mg/mL 3 veces a la semana EA: nódulos cutáneos en lugar de inyección, síncope, cefaleas...	Alentuzumab (<i>Lemtrada</i> [®]): i.v., 5 días infusión y, un año después, 3 días de infusión EA: riesgo de enfermedades autoinmunes, respiratorias, problemas tiroideos...
ORAL	Teriflunomida (<i>Aubagio</i> [®]): diaria EA: linfopenia, diarrea, cefaleas, alopecia...	Fingolimod (<i>Gilenya</i> [®]): diaria EA: bradicardia, sinusitis, cefaleas...
	Dimetilfumarato (<i>Tecfidera</i> [®]): diaria EA: dolor abdominal, sensación de sofocos...	Cladribina (<i>Mavenclad</i> [®]): diaria 2 semanas en un año, y lo mismo al año siguiente EA: linfopenia, alopecia, lesiones cutáneas

1.6.2. Tratamiento sintomático

Es el más amplio en cuanto a número y tipo de fármacos, ya que esta enfermedad se puede manifestar con una gran variedad de síntomas. En nuestro estudio nos vamos a centrar en los dos fármacos que se dispensan en la farmacia del hospital: fampridina (*Fampyra*[®]) y *Sativex*[®], aunque en la tabla 4 se pueden observar de forma esquemática los fármacos empleados para los diferentes síntomas. (Tabla 4)

Tabla 4. Tratamiento sintomático de la EM (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2019) (SEFH, 2019)

Uso en la EM	Fármacos
Trastorno de la marcha	Fampridina (<i>Fampyra</i> [®])
Espasticidad	<i>Sativex</i> [®] , Baclofeno, Tizanidina, Diazepam, Toxina botulínica
Dolor neuropático	Amitriptilina, Gabapentina, Carbamazepina, Pregabalina
Temblor	Isoniazida, Carbamazepina, Propranolol, Primidona
Fatiga	Amantadina, Paroxetina, Sertralina, Modafinilo
Disfunción vesical	Oxibutinina, Tolterodina, Desmopresina, Mirabegron
Déficit cognitivo	Donepezilo, Memantina

- ❖ Fampridina (*Fampyra*[®]): derivado de la aminopiridina usado para mejorar la marcha en pacientes con EM con una EDSS de 4-7. Fue aprobada en España por la AEMPS en 2011, y se trata de comprimidos de liberación sostenida cuya posología habitual es de 10mg/12 h por vía oral. Una vez que el neurólogo la indica como tratamiento se realiza una prueba de 15 días para valorar su eficacia (en el HUVVM la prueba cronometrada de la marcha de 25 pies), considerándose apropiada si el paciente mejora la marcha al menos un 20%. (Prieto González, 2014) (AEMPS, 2011)
- ❖ Tetrahidrocannabinol (THC) + Cannabidiol (CBD) (*Sativex*[®]): los nabiximoles son un extracto de *Cannabis sativa* que fueron aprobados en España en el año 2010 para el tratamiento de la espasticidad en pacientes con EM. Se administra en forma de pulverizaciones y solo se continúa en pacientes que responden en las primeras 4 semanas de tratamiento. (AEMPS, 2010)

1.6.3. Tratamiento de los brotes

Los ataques agudos son de carácter inflamatorio, por lo que el tratamiento de elección serán glucocorticoides, como metilprednisolona y prednisolona. Éstos reducen la duración e intensidad de los brotes, pero no previenen la aparición de nuevos ataques ni la progresión de la discapacidad. (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2019) (García Merino et al., 2011)

2. OBJETIVOS

2.1. Primarios

1. Realizar un estudio descriptivo de la persistencia en el tratamiento de la EM, tanto en el tratamiento modificador de la enfermedad de primera línea como en el sintomático (fampridina y *Sativex*[®]) en los últimos 10 años.
2. Analizar las causas de salida de los fármacos empleados en el tratamiento que han provocado la interrupción de la persistencia.

2.2. Secundarios

Observar la evolución de la enfermedad, en términos de valores de EDSS en el caso de los tratamientos modificadores de la enfermedad, así como la precocidad en el inicio del tratamiento desde la fecha del diagnóstico.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio:

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de la persistencia en el tratamiento de la EM y causas de abandono en pacientes que presenten cualquier forma clínica de EM (EMRR, EMPP, EMSP), incluyendo a las personas que diagnosticadas de un síndrome clínico aislado (SCA).

3.2. Ámbito de estudio:

El estudio se ha llevado a cabo en el Hospital Universitario Virgen Macarena, situado en la zona norte de Sevilla, el cual pertenece al Sistema Sanitario Público de Andalucía. Se trata de un centro de tercer nivel que cubre los distritos sanitarios del Guadalquivir, Sevilla Norte y Sevilla, suponiendo un total de 481.296 personas y dotado de 876 camas. Está compuesto por 5 centros asistenciales y un Área de Salud Mental, que cuenta con más de cinco mil profesionales. En nuestro caso, la Unidad de Esclerosis Múltiple es una de referencia nacional (UEMAC) con una trayectoria de más de 20 años y más de 2000 pacientes atendidos.

3.3. Población de estudio:

Para evaluar la persistencia y las causas de finalización del tratamiento sintomático se incluyeron a 220 pacientes, y para el tratamiento modificador de la enfermedad (TME) se incluyeron a 246 pacientes. Para ello, se obtuvo una lista de los pacientes externos de esclerosis múltiple del HUVM que ingresaron en el programa de dispensación de pacientes externos, Dominion (Farmatools), entre el 1 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2018 para el tratamiento modificador, y hasta octubre de 2020 para el tratamiento sintomático. En estos pacientes se evaluó la duración y los motivos de suspensión/cambio del tratamiento hasta Abril de 2021.

3.4. Criterios de inclusión:

Pacientes diagnosticados de EM o con SCA que comenzaron su primer tratamiento en el período de tiempo de Enero de 2010 a Diciembre de 2018 para el tratamiento modificador, y hasta octubre de 2020 para el sintomático, haciendo un seguimiento hasta Abril de 2021.

3.5. Criterios de exclusión:

Para los tratamientos sintomáticos se descartaron aquellos pacientes que tenían fampridina o Sativex® para una indicación distinta de la EM.

Por otro lado, para el tratamiento modificador de la enfermedad, se descartaron los casos de pacientes que habían ingresado en el programa en la fecha de estudio pero su primer tratamiento había sido anterior a ésta (traslados de otros hospitales, pacientes que salían de un

ensayo clínico...), y aquellos cuyo primer tratamiento no era de primera línea. Sí mantuvimos dentro del estudio a aquellos pacientes cuyo comienzo con el primer tratamiento modificador de la enfermedad había sido anterior a la fecha de estudio pero que tuvieron que abandonar por efectos adversos y por ello su duración fuera inferior a 3 meses.

3.6. Variables de estudio:

- **NUHSA:** Número Único de Historia de Salud de Andalucía.
- **Edad**
- **Sexo**
- **Fármacos:** tratamiento que sigue el paciente.
- **Fecha de ingreso**
- **Indicación:** forma clínica de EM que presenta el paciente.

3.7. Variables del resultado:

- **Fecha de inicio y fecha fin del tratamiento:** con estos datos obtendremos la persistencia, en número de meses, de cada tratamiento.
- **Causa de salida del fármaco:** efectos adversos, intolerancia, ineficacia, progresión de la enfermedad, voluntad propia, embarazo u otros motivos.
- **Fármaco al que se cambia:** tratamiento de primera o segunda línea.
- **Fecha del diagnóstico:** para ver el tiempo que transcurre hasta iniciar el tratamiento.
- **EDDS inicial y final:** estado de discapacidad valorada por los médicos según la escala EDDS durante el tratamiento con ese determinado fármaco.

3.8. Protocolo de recogida de datos:

Se obtuvieron los pacientes objeto de estudio a través del programa Dominion: pacientes con EM a los que se dispensaba tratamiento en el Hospital Universitario Virgen Macarena desde Enero de 2010 hasta Diciembre de 2018. Este listado se exportó a Excel, se ordenó por pacientes y se descartaron segundos tratamientos.

Para proceder a la recogida de datos se usó el número de Historia Clínica (NHC) o el NUHSA, con lo que se accedió a la historia clínica a través de Diraya®, que es un sistema de información asistencial del SAS que se encuentra en la Estación Clínica de la Intranet del HUVVM. También se usó el programa Dominion y Athos (el hospital cambió de programa de dispensación a final de 2018) de registro de dispensaciones, y por último utilizamos también la base de datos iMed, la cual fue proporcionada por el departamento de Neurología del HUVVM.

Todas estas herramientas proporcionaron los datos necesarios para el estudio: fecha de diagnóstico, EDDS, fármacos utilizados, motivos para discontinuar cada tratamiento, fecha de comienzo y fin de cada tratamiento...

Para facilitar el tratamiento de los datos, se marcó con un "0" a aquellas personas que seguían el tratamiento en la actualidad, con un "1" a aquellos pacientes cuyo motivo para discontinuar había sido sufrir efectos adversos, con un "2" en caso de que fuese por intolerancia al fármaco y/o a su administración a lo largo del tiempo (como "fobia a las agujas"), un "3" para ineficacia o fracaso terapéutico, un "4" para cuando se tratase de progresión de la enfermedad, "5" para casos en los que se finalizaba el tratamiento por voluntad propia del paciente, "6" cuando se paraba/finalizaba un tratamiento por embarazo o deseo de embarazo, y por último, se asignaba un "7" cuando los motivos eran otros a los mencionados (por quimioterapia, pérdida de seguimiento...).

Una vez creada la tabla de recogida de datos se pasó a realizar al análisis de los datos el cual se llevó a cabo a través de Excel.

3.9. Análisis de los datos:

Se realizó un análisis descriptivo de los datos recogidos a través de frecuencias y porcentajes de las variables cuali y cuantitativas de nuestro estudio, además de la mediana de éstas últimas.

Dividimos el estudio en dos partes, cada una sobre un tipo de tratamiento: sintomático y modificador de la enfermedad. Para el análisis estadístico se distinguieron a su vez varios grupos:

- a) Pacientes que abandonaron el tratamiento en los tres primeros meses por efectos adversos precoces. En el caso de los tratamientos sintomáticos este grupo también podía ser causa de la ineficacia intrínseca de los fármacos.
- b) Pacientes que aún continuaban con el tratamiento a fecha fin del estudio.
- c) Pacientes que abandonaron el tratamiento dentro del período de estudio.

Para estos dos últimos grupos se analizó la persistencia en meses y se calculó la mediana de todos los datos obtenidos, además de las causas de abandono de cada fármaco.

En el tratamiento sintomático analizamos también las formas clínicas de la EM que presentaba nuestra población. Para el tratamiento modificador se valoró además la evolución de la EDSS de los pacientes y el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el comienzo del tratamiento para valorar cómo de precoz ha sido este comienzo en los últimos años.

El cálculo de la persistencia se llevó a cabo contabilizando los meses que había desde el inicio del tratamiento hasta la suspensión de éste, o hasta Abril de 2021 en caso de continuar con el tratamiento.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Análisis descriptivo del tratamiento sintomático

De nuestra muestra de 220 pacientes, obtuvimos 185 tratamientos con fampridina y 94 con Sativex®, pues había 59 personas que seguían ambos tratamientos (26,8% de la población). Las características demográficas de nuestra población fueron las siguientes (**Tabla 5**):

Factor		N (% de n=220)	Edad media
Sexo	Hombres	83 (37,7%)	52
	Mujeres	137 (62,3%)	55
Forma clínica de EM	EMRR	115 (52,3%)	51
	EMSP	68 (30,9%)	57
	EMPP	37 (16,8%)	54

Como podemos comprobar en la tabla 5, la mayoría de los pacientes fueron mujeres (62,3%), por lo que podemos corroborar con la bibliografía disponible que esta enfermedad afecta más a este sexo. Por otro lado, también podemos destacar la mayor prevalencia de la esclerosis múltiple remitente-recurrente con respecto a la primaria progresiva y secundaria progresiva.

El intervalo de edad de la población de estudio fue de 33 a 83 años, cuya distribución por sexo y edad se muestra en la siguiente gráfica (**Figura 6**). Como podemos observar, el número de mujeres con tratamiento sintomático es el doble que de hombres, por lo que podemos volver a afirmar que la incidencia de la EM es mayor en éstas.

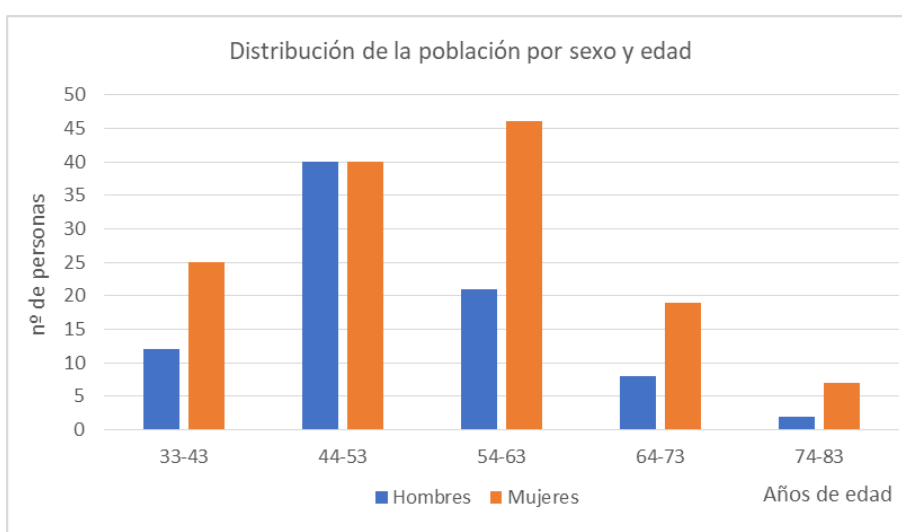


Figura 6. Distribución de la población de estudio por sexo y edad.

4.1.1. Evaluación de la persistencia con fampridina y causas de abandono.

Con los datos obtenidos podemos ver que de las 185 personas que estaban en tratamiento con fampridina 65 abandonaron el tratamiento, lo que supone un 35%. De éstas, 35 duraron más de 3 meses (19%), con una mediana en la persistencia de 18 meses, percentil 25 de 6 meses y percentil 75 de 36 meses, por lo que los 30 restantes, un 16%, tuvieron que dejarlo antes de los 3 meses por efectos adversos/intolerancia (16,7% de estos 30) o ineficacia intrínseca (83,3% de estos 30) de fampridina, cuya mediana en la persistencia fue de 1 mes y cuyos percentiles 25 y 75 fueron 0 y 1 mes respectivamente. Sin embargo, la mayoría de las personas que empezaron continúan, ya que en nuestro estudio siguen tratándose con fampridina 120 pacientes (65%), con una mediana en la persistencia de 61 meses, con un percentil 25 de 50 meses y percentil 75 de 65 meses (**Figura 7**)

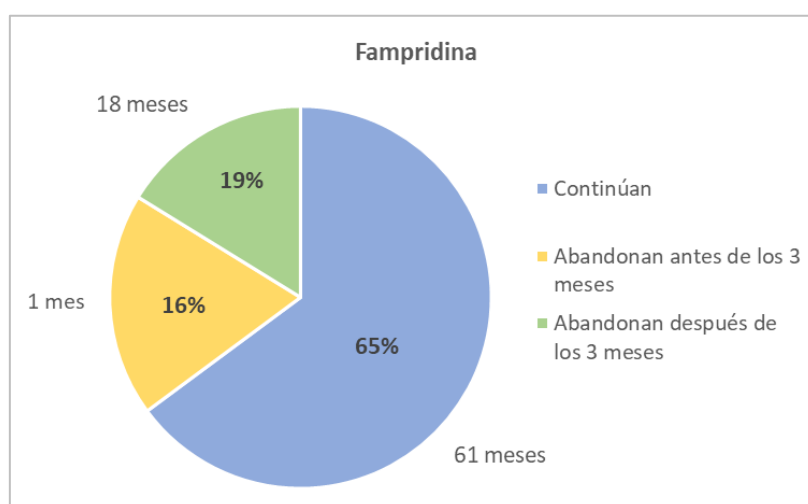


Figura 7. Grupos en los que se divide la muestra del estudio con fampridina y la mediana de la persistencia de cada uno. Elaboración propia.

Para que los resultados sean más representativos excluimos del estudio de persistencia y de causas de salida a aquellas personas que han durado menos de 3 meses con el tratamiento. Por tanto, la distribución por intervalos de meses de la población del estudio que abandonó el tratamiento con fampridina después de los 3 meses es la que podemos observar en la figura 8. (**Figura 8**) La duración mínima, la cual fue establecida para el estudio, fue de 3 meses, y la máxima fue de 61 meses. De cada intervalo se calculó la media de los meses de tratamiento y la desviación estándar, la mediana y los percentiles 25 y 75 de nuestra muestra. (**Tabla 6**)

Con estos datos podemos ver que la mayoría de las personas (48,6%) duraron entre 3 y 15 meses, siendo la media y la mediana de 6 meses. Le siguen los grupos cuya persistencia fue: de 36 a 45 meses (17,1%), 26 a 35 meses (14,3%), 16 a 25 meses (11,4%) y más de 46 meses (8,6%).

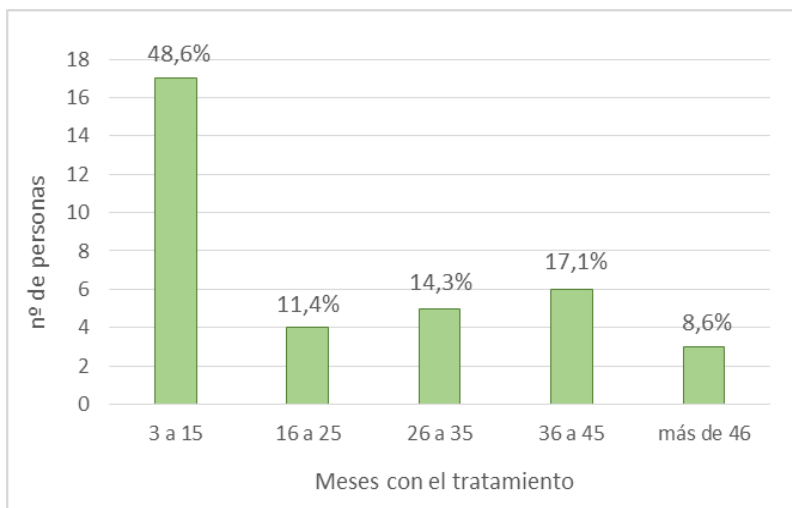


Figura 8. Distribución de la persistencia del tratamiento con fampridina en pacientes que abandonaron el tratamiento.

Tabla 6. Media, desviación estándar, mediana y percentiles 25 y 75 de los intervalos de persistencia (Figura 8).

Intervalo de meses	Media (DE)	Mediana (P25-P75)
3 a 15	6 (2)	6 (4-7)
16 a 25	20 (2)	21 (20-21)
26 a 35	32 (3)	33 (31-33)
36 a 45	42 (3)	42 (40-44)
Más de 46	55 (6)	53 (52-57)

A continuación se analizaron las causas de abandono de este fármaco en las 35 personas que lo hicieron después de los 3 meses de tratamiento, obteniendo los siguientes resultados (Figura 9): la mayoría de pacientes, 18 concretamente, tuvieron que finalizarlo debido a que éste dejó de ser eficaz (51,4%), otros 13 (37,1%) abandonaron el tratamiento por manifestar efectos adversos, mientras que en menor medida otras personas lo terminaron por intolerancia (5,7%), voluntad propia (2,9%) y otros motivos (2,9%). En el estudio de fampridina no se dieron casos de pacientes que abandonaran el tratamiento por deseo de embarazo.

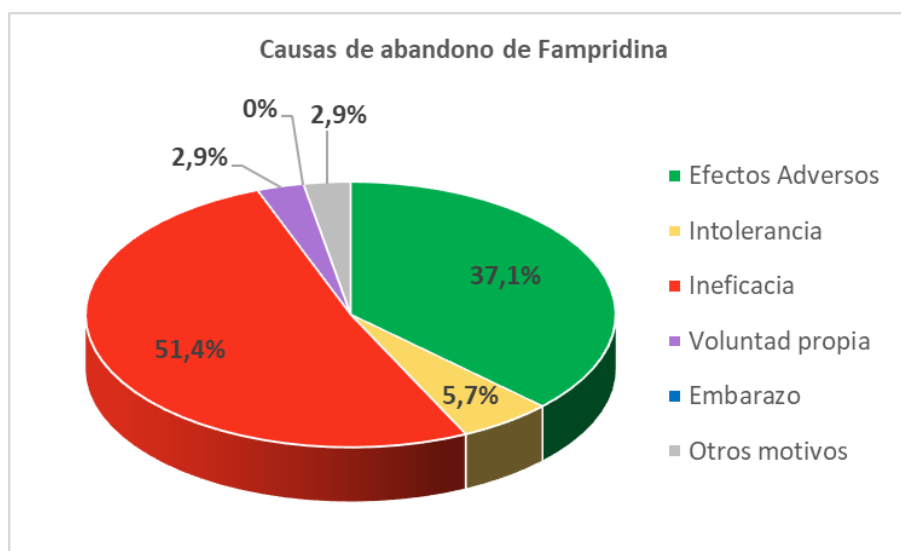


Figura 9. Causas de abandono de fampridina

Por último, se evaluó la persistencia de todos los pacientes que empezaron el tratamiento con fampridina y que a fecha fin del estudio continuaban (Abril de 2021). La mediana de la persistencia general de las 120 personas que continúan con el tratamiento, como mencionamos

anteriormente, fue de 61 meses, aunque para una visión más clara distribuimos la población en intervalos según la persistencia. (**Figura 10**) La persistencia mínima de los pacientes fue de 4 meses, y la máxima de 90 meses. De cada intervalo se calculó la media de los meses de tratamiento y la desviación estándar, la mediana y los percentiles 25 y 75 de la muestra. (**Tabla 7**) Destacamos que esta persistencia hace referencia a hace cuánto empezaron el tratamiento.

Podemos observar que la mayoría de personas (58,3%) llevan de 46 a 65 meses, con una mediana en la persistencia de 15 meses y una media de 14 meses. A este le siguen los grupos de 66 a 85 meses (21,7%), 6 a 25 meses (9,2%), 26 a 45 meses (8,3%) y más de 86 meses (2,5%).

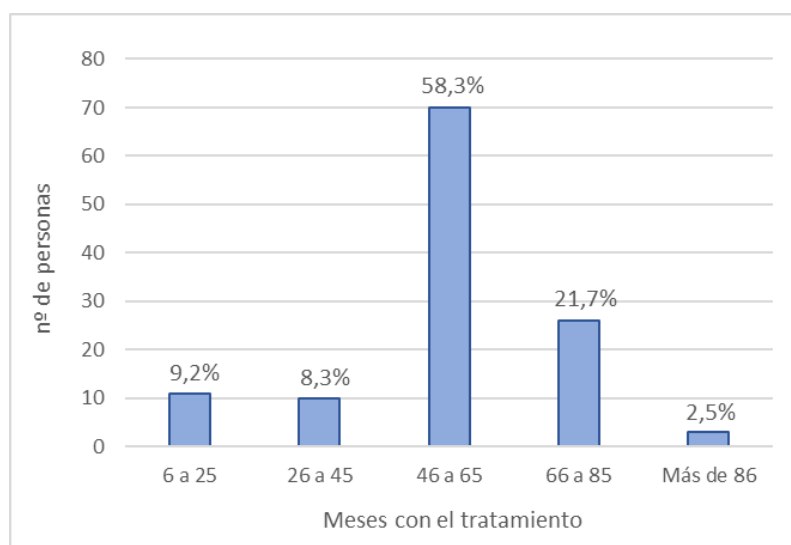


Tabla 7. Media, desviación estándar, mediana y percentiles 25 y 75 de los intervalos de persistencia (Figura 10).

Intervalo de meses	Media (DE)	Mediana (P25-P75)
6 a 25	14 (7)	15 (6-9)
26 a 45	36 (7)	37 (28-43)
46 a 65	58 (6)	61 (54-63)
66 a 85	69 (4)	68 (67-71)
Más de 86	88 (2)	87 (87-89)

Figura 10. Distribución de la persistencia del tratamiento con Fampridina en pacientes que continúan el tratamiento.

4.1.2. Evaluación de la persistencia con Sativex® y causas de abandono.

En nuestro estudio incluimos a 94 personas en tratamiento con Sativex®, de las cuales 41 abandonan el tratamiento, suponiendo un 43,6% del total. De los pacientes que abandonan, 29 (30,8%) lo hacen después de estar 3 meses o más en tratamiento, con una mediana en la persistencia de 10 meses y unos percentiles 25 y 75 de 6 y 22 meses respectivamente, lo que implica que el resto, 12 pacientes (12,8%) no llegan a durar 3 meses de tratamiento, siendo la mitad de ellos por efectos adversos o intolerancia a Sativex y la otra mitad por ineficacia intrínseca del fármaco, con una duración mediana de 1 mes. Por tanto, son 53 (56,4%) las personas que continúan ininterrumpidamente desde el principio el tratamiento con Sativex®, con una mediana en la persistencia de 59 meses, cuyo percentil 25 fue de 27 meses y el percentil 75 fue de 79 meses. (**Figura 11**)

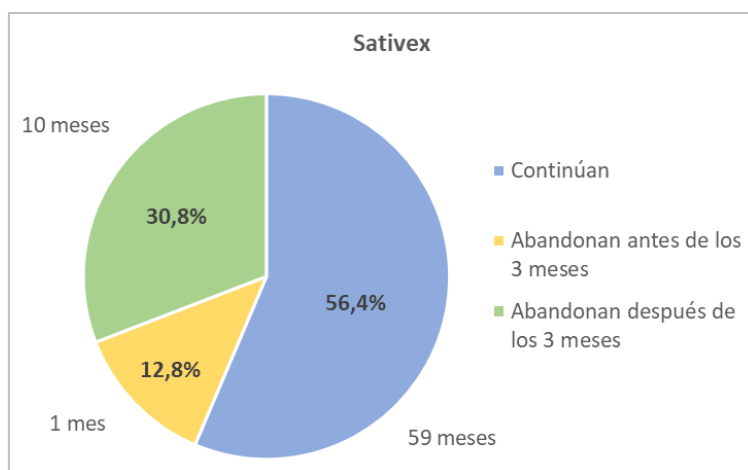


Figura 11. Grupos en los que se divide la muestra del estudio con Sativex y la mediana de persistencia de cada uno. Elaboración propia.

Al igual que en el estudio de fampridina excluimos del estudio al grupo de personas que no llegaron a 3 meses de tratamiento con Sativex, ya que la duración tan breve es debida a efectos adversos/intolerancia o a ineficacia intrínseca del fármaco. Para analizar a la población de pacientes que abandonaron el tratamiento después de los 3 meses la distribuimos en intervalos de meses de persistencia como podemos observar en la figura 12. (Figura 12) Nuestro intervalo de estudio resultó ser 3 meses como mínimo y como máximo 63 meses. De cada intervalo se calculó la media de los meses de tratamiento y la desviación estándar, la mediana y los percentiles 25 y 75 de nuestra muestra. (Tabla 8)

Con estos datos podemos observar que la mayoría de las personas (69,0%) duraron entre 3 y 15 meses, siendo la media y la mediana de 8 meses. A este grupo le siguen los grupos cuya persistencia fue: de más de 26 meses (13,8%) y 16 a 25 meses (17,2%).

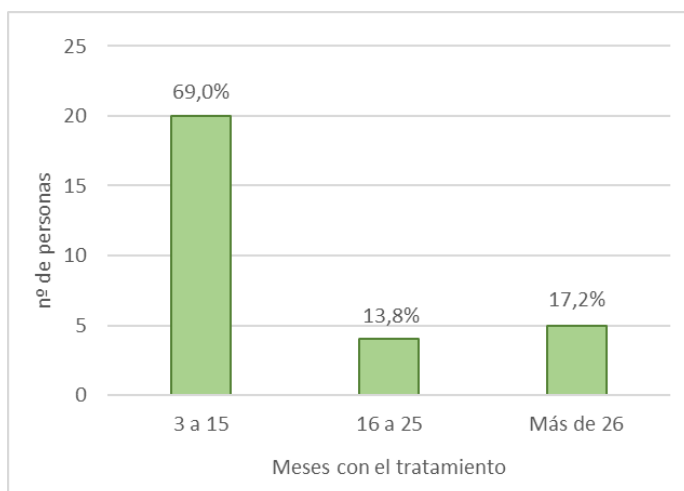


Tabla 8. Media, desviación estándar, mediana y percentiles 25 y 75 de los intervalos de persistencia (Figura 12).

Intervalo de meses	Media (DE)	Mediana (P25-P75)
3 a 15	8 (4)	8 (5-10)
16 a 25	22 (4)	23 (21-24)
Más de 26	37 (15)	30 (27-38)

Figura 12. Distribución de la persistencia del tratamiento con Sativex en pacientes que abandonaron el tratamiento.

Seguidamente se analizaron las causas de abandono de este fármaco en las 29 personas que lo hicieron después de los 3 meses de tratamiento, obteniendo los siguientes resultados (**Figura 13**): la mayoría de pacientes, concretamente 12, tuvieron que finalizarlo debido a que dejó de ser eficaz (41,4%), otros 8 (27,6%) abandonaron el tratamiento por manifestar efectos adversos, mientras que otras 7 personas lo terminaron por intolerancia (24,1%) y 2 (6,9%) por voluntad propia. En el estudio de Sativex® no se dieron casos de pacientes que abandonaran el tratamiento por deseo de embarazo o por otros motivos distintos a los mencionados.

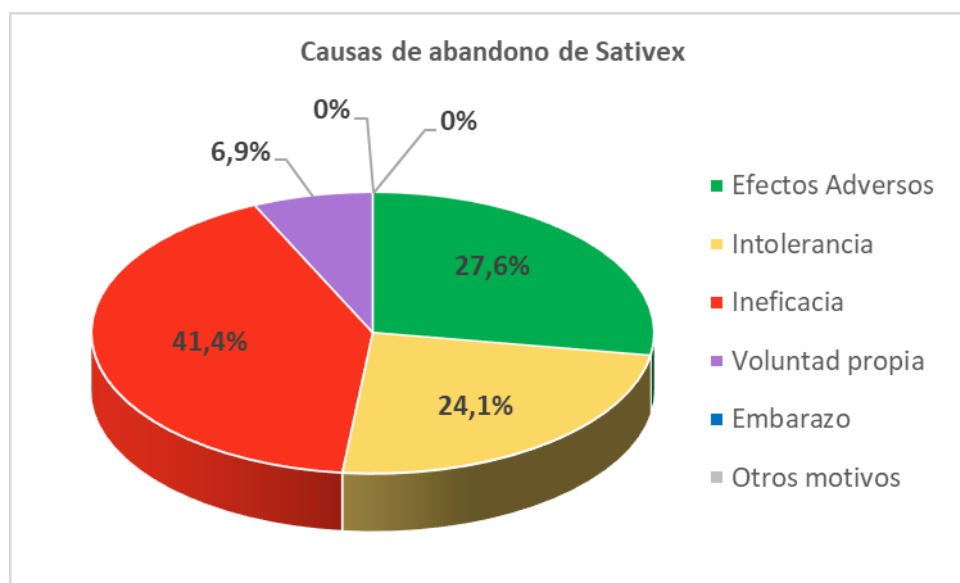


Figura 13. Causas de abandono de Sativex

Para concluir con el estudio del tratamiento sintomático se evaluó la persistencia de las personas que a fecha fin del estudio (Abril de 2021) continuaban con Sativex® desde que comenzaron el tratamiento. Como ya mencionamos, la mediana de la persistencia general de Sativex® fue de 59 meses, pero a continuación podemos observar en la Figura 14 la distribución de la población en tratamiento con este fármaco por intervalos de meses. (**Figura 14**) La persistencia mínima de los pacientes del estudio fue 8 meses, y la máxima de 110 meses. De cada intervalo se calculó la media de los meses de tratamiento y la desviación estándar, la mediana y los percentiles 25 y 75 de nuestra muestra. (**Tabla 9**) Volvemos a destacar que estos datos hacen referencia a hace cuánto comenzaron su tratamiento.

Los resultados obtenidos han sido los siguientes: el 32,1% de personas que siguen con el tratamiento llevan una duración de 8 a 30 meses, el 24,5% llevan de 51 a 70 meses, el 18,9% de 91 a 110 meses, el 13,2% de 31 a 50 meses y el 11,3% llevan una duración de 71 a 90 meses.

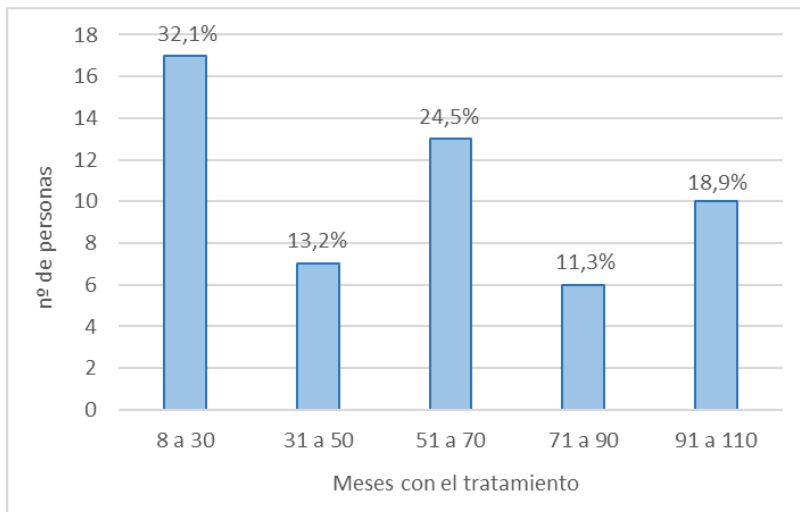


Tabla 9. Media, desviación estándar, mediana y percentiles 25 y 75 de los intervalos de persistencia (Figura 14).

Intervalo de meses	Media (DE)	Mediana (P25-P75)
8 a 30	14 (7)	15 (6-9)
31 a 50	36 (7)	37 (28-43)
51 a 70	58 (6)	61 (54-63)
71 a 90	69 (4)	68 (67-71)
91 a 110	88 (2)	87 (87-89)

Figura 14. Distribución de la persistencia del tratamiento con Sativex en pacientes que continúan el tratamiento.

4.2. Análisis descriptivo del tratamiento modificador de la enfermedad

Con todos los criterios de inclusión y exclusión obtuvimos una muestra de 246 pacientes cuyo primer tratamiento modificador de la enfermedad comenzó en nuestro periodo de estudio. Analizamos las características demográficas de nuestra población y obtuvimos los siguientes resultados (Tabla 10):

Factor		N (% de n=246)	Edad media
Sexo	Hombres	84 (34,1%)	44
	Mujeres	162 (65,9%)	44
Presentación clínica	EMRR	217 (88,2%)	44
	SCA	29 (11,8%)	39

En la tabla anterior podemos volver a comprobar que en las mujeres la incidencia es el doble, pues obtenemos en nuestra muestra un 65,9% de mujeres con respecto a un 34,1% de hombres. Además, destacamos que un 11,8% de nuestra población está con un tratamiento modificador estando diagnosticado de un síndrome clínico aislado (SCA).

El intervalo de edad de la población de estudio fue de 15 a 80 años, cuya distribución por sexo y edad se muestra en la siguiente gráfica (Figura 15). La mayor parte de la población se encuentra en el rango de edad de 31 a 60 años.

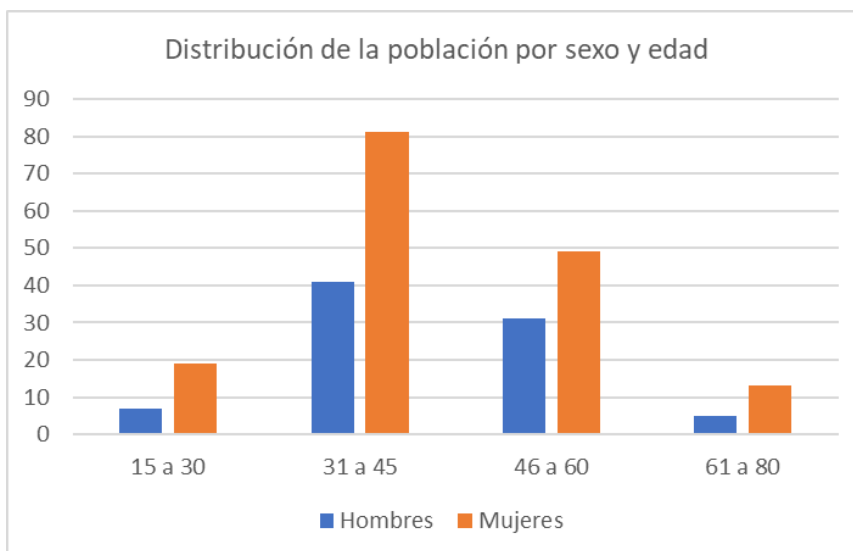


Figura 15. Distribución de la población de estudio por sexo y edad.

De las 246 personas de nuestra población, 70 (28,5%) continuaban con el primer tratamiento a fecha de Abril de 2021, mientras que el resto, 176 (71,5%), lo abandonaron. De estas 176, 171 (69,5%) abandonan el tratamiento después de 3 meses o más, mientras que 5 (2,0%) lo hacen antes de los 3 meses, cuyas causas fueron las siguientes: una persona lo dejó por presencia de brotes con dimetilfumurato, dos por efectos adversos a interferón β -1B, y las otras dos por intolerancia a glatirameró y a interferón β -1B. Descartamos del estudio a estas 5 personas ya que debido a la brevedad en la duración del tratamiento no sería representativo. En ninguno de los grupos tuvimos pacientes cuyo primer tratamiento hubiese sido con peginterferón β -1A.

4.2.1. Análisis de la persistencia y de la precocidad en el inicio del tratamiento en pacientes que continúan con su primer tratamiento modificador.

Analizamos a las 70 personas que continúan con su primer tratamiento modificador y observamos cuántas hay por cada fármaco de primera línea, la persistencia y el tiempo, en meses, que transcurre desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento. (**Tabla 11**)

Podemos ver en la tabla 11 que el grupo con una mediana mayor en la persistencia es aquel cuyo primer tratamiento fue con interferón β -1A, además de ser el grupo con una mediana menor en el tiempo de inicio del tratamiento.

Tabla 11. Persistencia y precocidad en el inicio del tratamiento modificador de los pacientes que continúan con su primer fármaco.

Fármacos	N (% de n=70)	Duración del tratamiento		Tiempo desde el diagnóstico	
		Media (DE)	Mediana (P25-P75)	Media (DE)	Mediana (P25-P75)
Interferón β -1A	20 (28,6%)	78 (27)	76 (51-96)	31 (40)	14 (9-24)
Interferón β -1B	12 (17,1%)	67 (35)	58 (37-88)	65 (89)	21 (10-74)
Glatiramero	22 (31,4%)	71 (30)	54 (49-99)	28 (28)	18 (8-36)
Teriflunomida	7 (10,0%)	64 (33)	58 (38-72)	106 (105)	69 (37-151)
Dimetilfumarato	9 (12,9%)	57 (19)	66 (35-71)	33 (41)	16 (11-36)

4.2.2. Análisis de la persistencia y de la precocidad en el inicio del tratamiento en pacientes que abandonan su primer tratamiento modificador.

Como mencionamos anteriormente solo tenemos en cuenta a las personas que han durado como mínimo 3 meses con el tratamiento modificador de la enfermedad. Analizamos a este grupo en el que tenemos a 171 pacientes y observamos cuántas personas hay por cada fármaco, la persistencia en el tratamiento y el tiempo, en meses, que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el inicio del tratamiento. (Tabla 12)

Tabla 12. Persistencia y precocidad en el inicio del tratamiento modificador de los pacientes que abandonan su primer fármaco.

Fármacos	N (% de n=171)	Duración del tratamiento		Tiempo desde el diagnóstico	
		Media (DE)	Mediana (P25-P75)	Media (DE)	Mediana (P25-P75)
Interferón β -1A	61 (35,7%)	35 (26)	32 (15-52)	24 (38)	13 (7-18)
Interferón β -1B	47 (27,5%)	38 (32)	23 (15-55)	25 (34)	13 (10-29)
Glatiramero	41 (24,0%)	35 (26)	30 (15-48)	28 (46)	12 (8-24)
Teriflunomida	11 (6,4%)	33 (24)	24 (21-39)	27 (34)	12 (9-22)
Dimetilfumarato	11 (6,4%)	18 (9)	20 (10-23)	20 (26)	17 (6-20)

Analizando la tabla 12 podemos ver que los fármacos con mayor mediana en la duración del tratamiento son interferón β -1A y glatiramero, mientras que en la precocidad del inicio del tratamiento todos tienen una mediana similar excepto dimetilfumarato, ya que podemos ver

que su mediana al ser mayor indica que el inicio del tratamiento ha sido más tardío que con el resto de fármacos.

4.2.3. Causas de abandono del tratamiento modificador de la enfermedad.

Analizamos de manera general en la muestra de las 171 personas que abandonan el tratamiento después de los 3 meses las causas de abandono de todos los fármacos, y obtenemos los siguientes resultados (**Figura 16**):

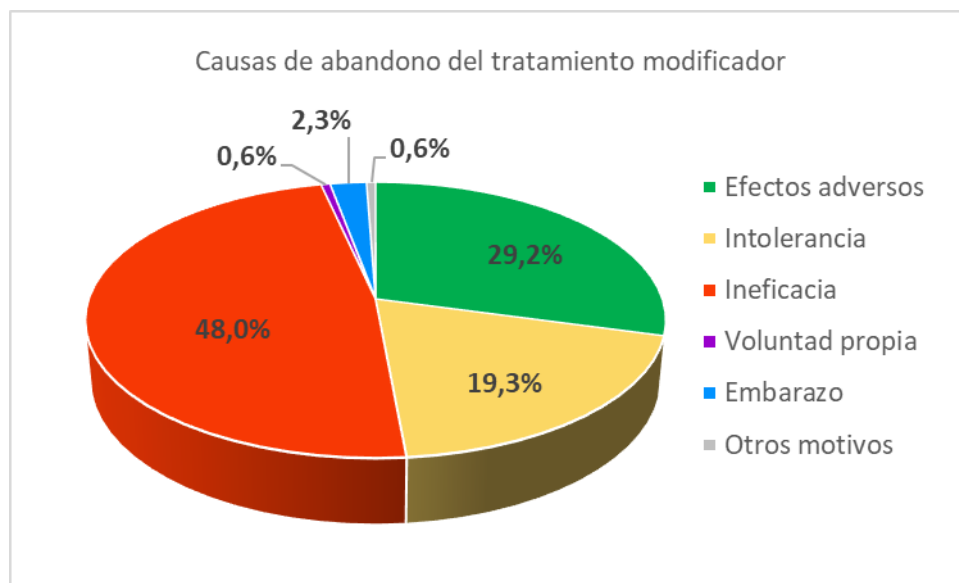


Figura 16. Causas de abandono del tratamiento modificador de la enfermedad

Obtuvimos que lo más frecuente es que los pacientes abandonen por ineficacia (48,0%), seguido de efectos adversos (29,2%) e intolerancia (19,3%). En menor medida, los pacientes abandonaron por embarazo (2,3%), voluntad propia (0,6%) y por otros motivos (0,6%).

Sin embargo, para una mejor visión dividimos las causas de abandono por fármaco para ver cuántas personas abandonan por cada motivo con respecto al total de personas que abandonan de cada fármaco, obteniendo los siguientes resultados (**Tabla 13**):

Para casi todos los fármacos, un gran porcentaje de pacientes abandonaron el tratamiento por ineficacia: interferón β -1A (50,8%), glatiramero (48,8%), teriflunomida (81,8%) y dimetilfumarato (54,4%); excepto en el caso de interferón β -1B que el 40,4% de pacientes lo dejaron por efectos adversos. Para el resto de los pacientes las causas de abandono fueron:

- Interferón β -1A: la mayoría de las personas abandonan prácticamente igual por efectos adversos (24,6%) que por intolerancia (23,0%).

- Interferón β -1B: el 34,1% abandonó por ineficacia, mientras que el resto lo hicieron por efectos adversos e intolerancia (40,4% y 23,4%, respectivamente).
- Glatiramero: el 26,8% de los pacientes dejan el tratamiento por efectos adversos y el 17,1% por intolerancia.
- Teriflunomida: la mayoría de las personas en tratamiento con este fármaco abandonaron por ineficacia (81,8%), por lo que solo el 9,1% lo dejaron por efectos adversos.
- Dimetilfumarato: después de la ineficacia la causa más frecuente de abandono fue por efectos adversos (36,4%) y sólo un 9,1% por intolerancia.

Tabla 13. Causas de abandono de cada fármaco modificador de primera línea de la EM

	Interferón β -1A N (% de n=61) *	Interferón β -1B N (% de n=47) *	Glatiramero N (% de n=41) *	Teriflunomida N (% de n=11) *	Dimetilfumarato N (% de n=11)
Efectos adversos	15 (24,6%)	19 (40,4%)	11 (26,8%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)
Intolerancia	14 (23,0%)	11 (23,4%)	7 (17,1%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)
Ineficacia	31 (50,8%)	16 (34,1%)	20 (48,8%)	9 (81,8%)	6 (54,5%)

*El abandono por voluntad propia sólo se dio en el caso de 1 persona que estaba en tratamiento con teriflunomida (9,1%), por embarazo solo en 1 mujer en tratamiento con interferón β -1A (1,6%) y en otras 3 mujeres en tratamiento con glatiramero (7,3%), y por otros motivos solo se dio en el caso de 1 persona en tratamiento con interferón β -1B (2,1%).

Tras la interrupción de estos fármacos por los diferentes motivos mencionados, analizamos si se cambiaba o no a otro tratamiento y, en caso de hacerlo, si éste cambio fue a primera o a segunda línea de tratamiento. (Figura 17) De los 171 pacientes que abandonan su primer tratamiento solo 6 (3,5%) no cambian a otro nuevo, mientras los 196 (96,5%) restantes sí lo hacen: 106 (64,2%) a otro de primera línea y 59 (35,8%) a un tratamiento de segunda línea.

La distribución del cambio de tratamiento dentro de los de primera línea pueden observarse también en la figura 17. Como se puede ver, la mayoría de los cambios fueron hacia dimetilfumarato (42,5%) y hacia teriflunomida (41,5%), siendo a los que menos se cambia peginterferón β -1A e interferón β -1A, con solo un 0,9% de los cambios.

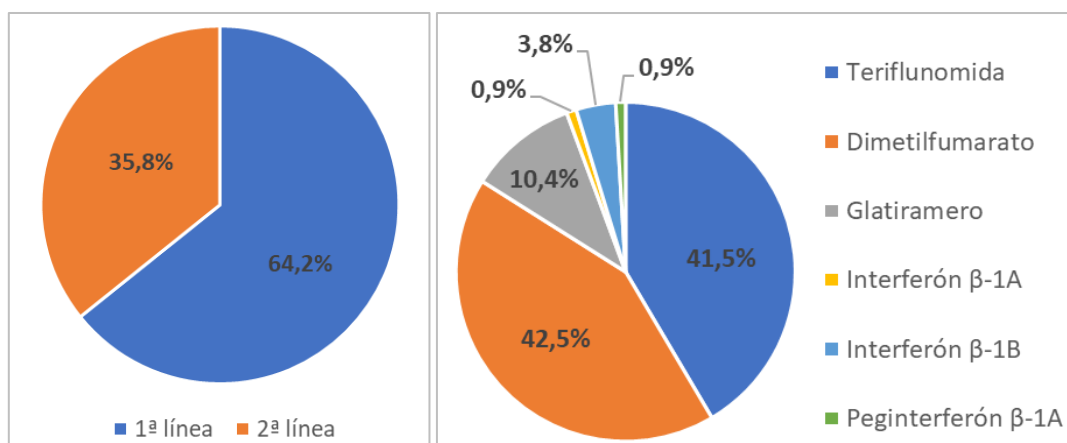


Figura 17. Distribución del cambio de tratamiento y del cambio a primera línea.

Si analizamos los cambios de tratamiento por cada fármaco de primera línea inicial podemos observar lo siguiente (Tabla 14):

Tabla 14. Cambio de tratamiento a primera o segunda línea por cada fármaco de primera línea.

	Interferón β-1A N (% de n=61)	Interferón β-1B N (% de n=47)	Glatiramero N (% de n=41)	Teriflunomida N (% de n=11)	Dimetilfumarato N (% de n=11)
1ª línea	40 (65,6%)	34 (72,4%)	26 (63,4%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)
2ª línea	19 (31,1%)	12 (25,5%)	12 (29,3%)	7 (63,6%)	9 (81,8%)
Nada	2 (3,3%)	1 (2,1%)	3 (7,3%)	1 (9,1%)	0 (0,0%)

La mayoría de los casos en los que se inició tratamiento con interferón β-1A, interferón β-1B y glatiramero se cambió a otro tratamiento de primera línea en un 65,6%, 72,4% y un 63,4%, respectivamente. Sin embargo, en los que iniciaron con teriflunomida y dimetilfumarato se cambió mayoritariamente a uno de segunda línea, en un 63,6% y un 81,8% respectivamente.

4.2.4. Valoración de la evolución del EDSS en los pacientes que abandonaron su primer tratamiento modificador.

Todos los pacientes que abandonaron su tratamiento (171) fueron valorados por los médicos neurólogos del HUVVM, y a partir de los puntos de discapacidad según la escala EDSS establecidos por éstos al inicio y fin del tratamiento, obtuvimos los siguientes resultados: la mitad de los pacientes que cambiaron su tratamiento modificador, concretamente 92 de ellos (53,8%), habían sufrido un empeoramiento en el grado de discapacidad según la escala EDSS cuando finalizaron con el fármaco que tenían, mientras que en 46 pacientes (26,9%) no se percibió ningún cambio en este valor. Asimismo, 33 (19,3%) sí mejoraron su valor EDSS (Figura 18):

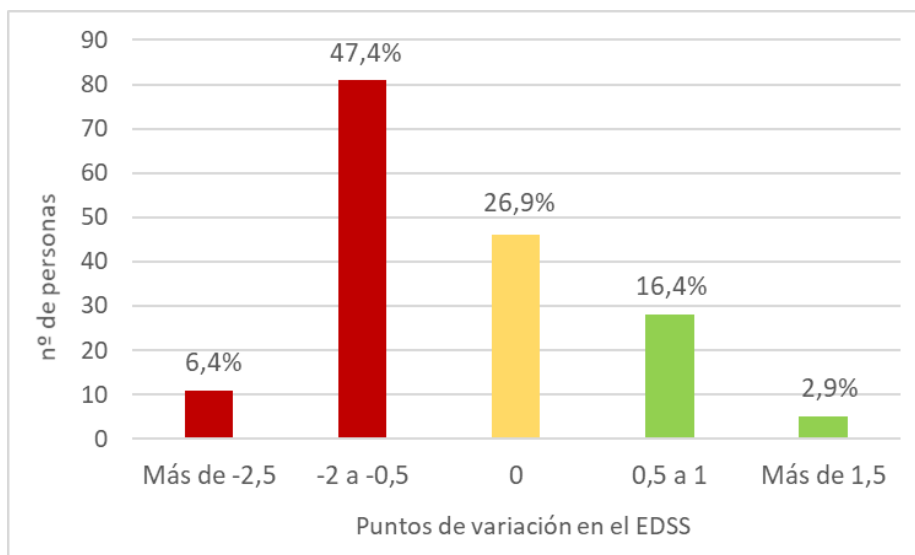


Figura 18. Distribución de los pacientes según la variación en los puntos de la escala EDSS tras abandonar el tratamiento.

Podemos observar que el 47,4% de nuestra población de estudio sufrió un empeoramiento en su EDSS de 0,5 a 2 puntos en la escala EDSS, y un empeoramiento de más de 2,5 puntos solo se vio en 11 pacientes (6,4%). Por otro lado, si analizamos las causas de abandono de las personas que aún habiendo mejorado en la escala de discapacidad (EDSS) finalizaron su tratamiento podemos ver que:

- Los 28 que mejoraron de 0,5 a 1 punto en la escala EDSS: 11 (39,3%) abandonaron por falta de eficacia en el tratamiento, 15 (53,6%) por efectos adversos o intolerancia y 2 (7,1%) por embarazo.
- Sin embargo, si analizamos a aquellos 5 que abandonaron el tratamiento pero que habían mejorado su grado de discapacidad más de 1,5 puntos podemos ver que ninguno de ellos abandonó por ineficacia, solo 1 por embarazo, y los otros 4 lo hicieron por efectos adversos o intolerancia.

Por tanto, podemos ver que en la mayoría de casos en los que el valor EDSS había mejorado no se descartó el tratamiento por ineficacia, sino por efectos adversos o intolerancia.

5. CONCLUSIONES

Al tratarse de un solo hospital el volumen de muestra tiene sus limitaciones. No obstante, al abarcar un período de nueve años y tratarse de un hospital de referencia nacional con un gran número de pacientes esto se relativiza.

Para los resultados obtenidos del estudio del tratamiento sintomático concluimos que:

- Existen más formas de EMRR en valor absoluto que de las demás, pues tenemos a 115 pacientes de EMRR con respecto a 68 con EMSP y 37 con EMPP, sin embargo, aún siendo la forma más presente, realmente es más frecuente este tipo de tratamiento en las formas progresivas. Esto lógicamente se debe a que estos pacientes suelen presentar un mayor grado de discapacidad y por tanto mayores problemas tanto de espasticidad como de la marcha.
- En cuanto a la persistencia vemos que en general tiene buenas cifras. Teniendo en cuenta que un porcentaje de pacientes, 16% en caso de fampridina y 13% en caso de Sativex, no llegan a iniciar tratamiento por falta de eficacia inicial o efectos adversos precoces: 50/50 en caso de Sativex y mayormente por no presentar mejora a los 14 días en el test de los 25 pasos (83%) en el caso de fampridina.

De los que inician tratamiento vemos una alta tasa de persistencia, así como un porcentaje muy pequeño de pacientes que abandonaron por efectos adversos o intolerancia:

- En el caso de Sativex 53 pacientes de 82 continúan en tratamiento, lo que supone un 64,5%, y sólo 15 pacientes abandonaron por efectos adversos, lo que supone un 18%.
- En el caso de fampridina son 120 pacientes de 155 los que continúan en tratamiento, o sea un 77,5% y sólo 15, un 10%, abandonaron por efectos adversos, cifras aún mejores tanto de persistencia como de tolerancia.

Para los resultados obtenidos de los tratamientos modificadores, antes de todo debemos resaltar que en el período de estudio las condiciones de inicio de tratamiento fueron variando con el tiempo. Al principio regían los criterios de McDonald de 2010, en el que se necesitaba más de un brote para diagnosticar EM y por tanto para iniciar tratamiento, a partir de 2012 que empezó a tratarse el SCA con interferón β -1A en pauta posológica espaciada de 44 μ g semanales, y a partir de 2018 que se adoptaron los criterios de McDonald de 2017 en el que ya no era necesario la diseminación en el tiempo, es decir, se diagnosticaba como tal EM con sólo un brote si cumplía otros criterios diagnósticos.

Por otra parte, el estudio comienza en enero de 2010 y los fármacos orales se incorporaron más adelante: teriflunomida en 2013 y dimetilfumarato en 2014. Además, fueron cambiando en el tiempo los criterios para seleccionar el “fármaco de elección” en pacientes NAIVE por motivos de eficiencia y así, a partir de octubre de 2013, se comenzaba prioritariamente con interferón β -1B o glatiramero, mientras que antes de esa fecha no había un criterio fijo.

Teniendo en cuenta todo esto observamos que en la distribución de pacientes que iniciaban tratamiento, y que abandonaban posteriormente, el mayor porcentaje era con interferón β -1A (35,7%), correspondiendo con pacientes que iniciaron antes de octubre de 2013 o pacientes con SCA posteriores a esa fecha. A continuación, le siguen los otros inyectables como: interferón β -1B (27,5%), de elección a partir de esa fecha, y glatiramero (24%). Por último, están los fármacos orales (teriflunomida y dimetilfumarato) con porcentajes muy bajos de inicio (6,4% ambos), ya que la mayoría de los pacientes que están en tratamiento con orales actualmente habían empezado previamente con inyectables, por eso no se recogen en el estudio.

En total incluimos a 246 pacientes que habían iniciado en el período de estudio un tratamiento modificador de la enfermedad de primera línea. Uno de ellos sufrió un brote precoz y se sacó del mismo, ya que con tan poco tiempo no se puede considerar fracaso al tratamiento. Otros cuatro (dos con glatiramero y dos con interferón β -1B) no toleraron el fármaco desde el primer momento. De los 241 restantes, 70 (29%) continúan con el mismo tratamiento al cierre del estudio (abril 2021), mientras que 171 (71%) tuvieron que abandonar por distintas causas. Si lo analizamos por fármaco el que tiene una mayor persistencia en porcentaje de pacientes que continúan es dimetilfumarato con un 45%, seguido de teriflunomida con un 38,9%, glatiramero 34,9%, interferón β -1A 24,7% (aquí están incluidos los pacientes con SCA) y por último interferón β -1B con un 20,3%, aunque es cierto que la muestra de pacientes de los orales es muy pequeña.

Si por el contrario vemos la persistencia en meses desde el inicio de los pacientes que continúan observamos que los que más tiempo llevan son los pacientes con interferón β -1A y dimetilfumarato con una mediana de 76 y 66 meses respectivamente, debido a que son los fármacos que más se indicaban al principio del estudio. Para interferón β -1A ocurre lo mismo con los que abandonan el tratamiento, lo que puede ser porque al principio, y al no haber muchas alternativas, se aguantaban más los tratamientos ante una progresión leve o moderada.

En cuanto a las causas de abandono, en torno al 50% se sitúa entre abandono por progresión de la enfermedad o por aparición de efectos adversos/intolerancia al tratamiento, con la excepción de interferón β -1B que el 60% lo hace por intolerancia, y en el caso de teriflunomida que por esta causa sólo lo hace aproximadamente el 10%, aunque debemos insistir en que el número de

casos es muy bajo. De esto se deduce que teriflunomida es la que mejor se tolera mientras que por el contrario interferón β -1B es el que tiene mayor tasa de abandono por intolerancia o efectos adversos.

Comprobamos también el cambio de línea de tratamiento o si se mantiene dentro de la misma línea, de manera que en el caso de los inyectables mayoritariamente se cambia a otro tratamiento de primera línea. Mientras que en el caso de los orales: teriflunomida, la cual ha sido muy bien tolerada durante el estudio, los cambios de tratamiento fueron en un 63% a un fármaco de segunda línea, y en dimetilfumarato, salvo los dos abandonos precoces, todos los cambios fueron a fármacos de segunda línea.

En lo que se refiere a la mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento no vemos mucha diferencia, se sitúa entre los 12-15 meses que es el tiempo que aproximadamente duran los trámites entre solicitar tratamiento a la Comisión, citar al paciente, llegar a un acuerdo con éste, etcétera. Aunque aquí no se recoja porque se escape del estudio, en los casos de formas muy activas estos trámites se reducen lógicamente. Sólo vemos una excepción en el caso de teriflunomida, en el que este tiempo de inicio es mayor, porque corresponde a algunos pacientes que no querían administrarse inyectables y esperaron a que se aprobaran fármacos orales. Éstos están en el grupo de los persistentes porque se trataba de formas no muy activas de la enfermedad.

Por último, se anotó el valor de EDSS al momento de abandonar el tratamiento y se comparó con el valor inicial al diagnóstico, viendo que salvo un pequeño porcentaje (3%) que aumentó el valor más de 1,5 puntos, en los demás se mantuvo más o menos estable o incluso empeoró. Es cierto que puede existir el sesgo de que la primera determinación puede ser en el marco de un brote donde este valor aumenta para después, por lo general, volver al valor basal o casi hacerlo.

Finalmente podemos decir que la EM es una enfermedad cuyo pronóstico ha mejorado sensiblemente en los últimos años, tanto por el aumento del arsenal terapéutico existente (y el que está por venir inminentemente) como por la precocidad del diagnóstico y el inicio del tratamiento tras éste. Sin embargo, sigue siendo importante evitar los abandonos por causas subsanables, para lo cual es fundamental el empoderamiento del paciente en el conocimiento de efectos adversos y en cómo paliarlos en la medida de lo posible, así como el seguimiento de la adherencia al tratamiento, en lo que las consultas de atención farmacéutica de nuestros hospitales tienen un papel muy relevante.

6. BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Siponimod (Mayzent®) en Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva. Informe del departamento de Medicamentos de uso humano de la AEMPS; 2021. Serie de informe 15/2021; V1 [en línea] [Consultado en mayo 2021] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-siponimod-mayzent-en-esclerosis-multiple-secundaria-progresiva/>

Asociación Española de Esclerosis Múltiple (AEDEM-COCEMFE). Esclerosis Múltiple [en línea]. [Consultado en febrero 2021] Disponible en: <https://aedem.org/esclerosis-m%C3%BAltiple>

Ficha técnica de Aubagio®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [en línea]. [Consultado en mayo 2021] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113838002/FT_113838002.html

Avonex®, ficha técnica. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [en línea]. [Consultado en mayo 2021] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_es.pdf

Ayuso-Peralta L, De Andrés C. Tratamiento sintomático de la Esclerosis Múltiple. Rev Neurol 2002; 35 (12): 1141–53.

Bermejo Velasco PE, Blasco Quílez MR, Sánchez López AJ, García Merino A. Manifestaciones clínicas, historia natural, pronóstico y complicaciones de la esclerosis múltiple. Medicine 2011; 10 (75): 5079–86.

Betaferon®, ficha técnica. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [en línea]. [Consultado en mayo 2021] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_es.pdf

Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Esclerosis Múltiple. Punto Farmacológico nº139. Diciembre 2019 [en línea]. [Consultado en febrero 2021] Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/informes-tecnico-profesionales/Documents/Informe-Esclerosis-Multiple-PF139.pdf>

Copaxone®, ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [en línea]. [Consultado en mayo 2021] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65983/65983_ft.pdf

Cuevas-García CF, Segura-Méndez NH, Herrera-Sánchez DA. Actualidades en la inmunopatología de la esclerosis múltiple. *Gac Med Mex.* 2018; 154 (5): 588–97.

Domínguez Moreno R, Morales Esponda M, Rossiere Echazarreta NL, Olan Triano R, Gutiérrez Morales JL. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. *Rev La Fac Med.* 2012; 55 (5): 26–35.

Duffy SS, Lees JG, Moalem-Taylor G. The Contribution of Immune and Glial Cell Types in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis. *Mult Scler Int.* 2014; 2014: 1–17.

Extavia®, ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [en línea]. [Consultado en mayo 2021] Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/108454008/FT_108454008.pdf

Fampyra®, ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [en línea]. [Consultado en mayo 2021] Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85562/FT_85562.html

Federación Galega de Esclerose Múltiple (FEGADEM). Guía de Esclerosis Múltiple: Intervenciones Profesionales. 1ª Edición. Abril de 2019 [en línea]. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en:

<https://enfermerialugo.org/archivos/pdfs/Guia%20EM%20intervenciones%20profesionales.pdf>

García Merino A, Blasco Quílez MR, Bermejo Velasco PE, Sánchez López AJ. Tratamiento de la esclerosis múltiple. *Medicine (Baltimore)* 2011; 10 (75): 5094–100.

Gilenya®, ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [en línea]. [Consultado en mayo 2021] Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11677005/FT_11677005.html

Hernández Pérez MA. Tratamiento de la esclerosis múltiple y calidad de vida. *Rev Neurol* 2000; 30 (12): 1242–1245.

Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan y Hospital General de Tomelloso, Consulta de Neuroinmunología. Guía para el manejo del paciente con Esclerosis Múltiple. 2019 [en línea]. [Consultado en febrero 2021] Disponible en:

https://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/images/stories/recursos/recursos/protocolo/neurologia/gua%20esclerosis%20multiple%20farmacia_neuro_completa.pdf

Lemtrada®, ficha técnica. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [en línea]. [Consultado en mayo 2021] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_es.pdf

Martinez-Altarriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (1). A propósito de un caso. Semergen 2015; 41 (5): 261–5.

Mavenclad®, ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [en línea]. [Consultado en mayo 2021] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171212001/FT_1171212001.pdf

Mulero P. ¿Cuáles son los síntomas de la esclerosis múltiple?. Observatorio para la EM: Fundación Esclerosis Múltiple 2019 [en línea]. [Consultado en marzo 2021] Disponible en: <https://www.observatorioesclerosismultiple.com/es/la-esclerosis-multiple/cuales-son-los-sintomas/cuales-son-los-sintomas-de-la-esclerosis-multiple/>

Ocrevus®, ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [en línea]. [Consultado en mayo 2021] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171231001/FT_1171231001.html

Plegridy®, ficha técnica. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [en línea]. [Consultado en mayo 2021] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_es.pdf

Povedano Margarit B, Carvalho Monteiro G, Sánchez Herán I, Romero Delgado F, Yusta Izquierdo A. Esclerosis Múltiple. Med 2019; 12 (78): 4587–97.

Prieto González JM. Tratamiento sintomático y del brote de esclerosis múltiple. Med Clin (Barc) 2014; 143 (Supl 3): 39–43.

Rebif®, ficha técnica. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [en línea]. [Consultado en mayo 2021] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_es.pdf

Roche Pacientes. Esclerosis Múltiple [en línea]. [Consultado en febrero 2021] Disponible en: <https://rochepacientes.es/esclerosis-multiple.html>

Sativex®, ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [en línea]. [Consultado en mayo 2021] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72544/FT_72544.html

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Atención Farmacéutica en Esclerosis Múltiple (MAPEX). 1ª Edición. Madrid, septiembre de 2019 [en línea]. [Consultado en marzo 2021] Disponible en:

https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Em19/guia_AF_EM_sefh_mapex.pdf

Sociedad Española de Neurología. Guía oficial de la práctica clínica en esclerosis múltiple. 2014 [en línea]. [Consultado en abril 2021] Disponible en:

https://www.sen.es/pdf/guias/Guia_oficial_de_practica_clinica_en_esclerosis_multiple_2014.pdf

Tecfidera®, ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [en línea]. [Consultado en mayo 2021] Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113837001/FT_113837001.html

Tysabri®, ficha técnica. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [en línea]. [Consultado en mayo 2021] Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_es.pdf)

[information/tysabri-epar-product-information_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_es.pdf)

Uría DF. Epidemiología genética de la esclerosis múltiple. Rev Neurol 2002; 35 (10): 979–84.

Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. Brain 2004; 127 (6): 1353-60.

Yusta Izquierdo A, Sánchez Palomo MJ, Sánchez Herán I, Carvalho Monteiro G. Tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Med 2019; 12 (78): 4598–605.