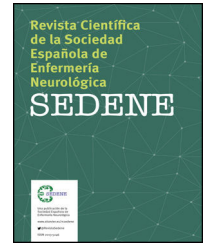




Enfermería Neurológica

www.elsevier.es/rcsedene



ORIGINAL

Adherencia al tratamiento con inmunomoduladores inyectables en pacientes con esclerosis múltiple y trastorno cognitivo[☆]

Irene Andrade Andrade^{a,*}, Eduardo Tejedor Tejada^b, Elena Macías Cortés^c, Carmen Muñoz Fernández^a y Magdalena Martínez Martínez^a

^a UGC Neurología y Neurofisiología, HU Torrecárdenas, Almería, España

^b UGC Farmacia, HU Torrecárdenas, Almería, España

^c Servicio de Neurología, HU Virgen de lasNieves, Granada, España

Recibido el 23 de octubre de 2019; aceptado el 22 de abril de 2021

Disponible en Internet el 29 de mayo de 2021

PALABRAS CLAVE

Progresión de la enfermedad;
Tratamiento de la esclerosis múltiple;
Adherencia;
Administración;
Investigación;
Enfermería

Resumen

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa que afecta al sistema nervioso central. La adherencia al tratamiento resulta imprescindible para modificar el curso de la enfermedad. El trastorno cognitivo afecta hasta el 70% de estos pacientes y supone una limitación para la administración y la adherencia al tratamiento.

Objetivo: El objetivo principal fue valorar el grado de adherencia al tratamiento en los pacientes con esclerosis múltiple (EM) y trastorno cognitivo. Como objetivos secundarios, describir los recursos que pueden influir en la adherencia al tratamiento y valorar la efectividad de los dispositivos tecnológicos utilizados para avisar al paciente de que se tiene que autoinyectar.

Método: Estudio piloto descriptivo, retrospectivo y transversal. Se llevó a cabo en la consulta de EM del Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería) durante los meses de diciembre de 2018 a septiembre de 2019. La muestra incluyó 20 pacientes diagnosticados de EM tratados actualmente con fármacos inyectables inmunomoduladores que llevan al menos 6 meses. Se utilizó el *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) para la valoración del trastorno cognitivo, y para determinar la adherencia los pacientes respondieron al test Morisky Green (MG).

Resultados: Se incluyeron, durante un periodo de 10 meses, 20 pacientes (8 hombres y 12 mujeres) con EM y trastorno cognitivo (puntuación en el SDMT menor al percentil 50). Con respecto a la adherencia diferenciada entre sexos, el 75% de los hombres no fueron adherentes al tratamiento; por el contrario, el 66,6% de las mujeres presentaron cumplimiento a la pauta

[☆] Este artículo se ha realizado en complemento con el póster presentado en el congreso anual de Neurología SEDENE 2019.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Andradeireneandrade183@gmail.com (I. Andrade Andrade).

posológica. Los no adherentes tienen un percentil inferior a 50. No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la adherencia diferenciada por los tipos de tratamiento. Los principales métodos para favorecer la adherencia fueron: 10% calendario, 20% un familiar y 30% alarmas como recordatorio.

Discusión y conclusión: Los resultados de adherencia muestran un predominio de la adherencia en mujeres, aun teniendo trastorno cognitivo. Esto afianza nuestra hipótesis inicial que relaciona la buena adherencia terapéutica con menor progresión del trastorno cognitivo en la EM. Como medida de prevención destacamos el papel relevante del equipo de enfermería en la detección del trastorno cognitivo y en la valoración de la adherencia.

© 2021 Sociedad Española de Enfermería Neurológica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Disease progression;
Multiple sclerosis
treatment;
Treatment
adherence;
Administration;
Research;
Nursing

Adherence to treatment with injectable immunomodulators in patients with multiple sclerosis and cognitive disorder

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory, demyelinating, and neurodegenerative disease that affects the central nervous system. Adherence to treatment is essential to modify the course of the disease. Cognitive impairment affects up to 70% of these patients and is a limitation for administration and adherence to treatment.

Objective: The main objective was to assess the degree of adherence to treatment in patients with MS and cognitive impairment. Secondary objectives were to describe the tools that can influence adherence to treatment and to evaluate the effectiveness of the technological devices used to alert the patient that he/she must self-inject.

Method: The method consisted of a descriptive, retrospective, and cross-sectional pilot study. It was carried out in the MS clinic of the Torrecárdenas University Hospital from December 2018 to September 2019. The sample included 20 patients diagnosed with MS currently treated with immunomodulatory injectable drugs for at least 6 months. The Symbol Digit Modalities Test (SDMT) was used to assess cognitive impairment and to determine adherence, patients answered the Morisky-Green test (MG).

Results: Twenty patients (8 men and 12 women) were included over 10 months with MS and cognitive impairment (SDMT score less than 50th percentile). Regarding gender-differentiated adherence, 75% of men were not adherent to treatment; by contrast, 66.6% of women were compliant with the dosage schedule. There were no statistically significant differences in terms of differentiated adherence by type of treatment. The main methods used to promote adherence were: 10% calendar, 20% family members, and 30% alarms as reminder.

Discussion and conclusion: Adherence results show a predominance of adherence in women, even with cognitive impairment. This reinforces our initial hypothesis that relates good therapeutic adherence to lesser progression of cognitive impairment in MS. As a preventive measure, we would like to emphasize the importance of the role of the nursing team in detecting cognitive impairment and in assessing adherence to treatment.

© 2021 Sociedad Española de Enfermería Neurológica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa que afecta al sistema nervioso central. Actualmente no existe curación, pero existe una amplia variedad de tratamientos cuyo fin es la estabilización de la enfermedad y mejorar la calidad del paciente. Hay disponibles diferentes tipos de tratamientos, y los tratamientos de base son terapias modificadoras de la enfermedad. Los tratamientos de eficacia moderada inyectables (interferón beta 1-a, interferón beta 1-b y acetato de

glatiramero), aunque comparten el tipo de administración inyectable intramuscular (i.m.) o subcutáneo (s.c.), difieren en la presentación y en la pauta posológica, y por ello la adherencia juega un papel imprescindible en el transcurso de la enfermedad. Diversos estudios han demostrado la eficacia de la terapia inmunomoduladora expresada como disminución de la tasa anual de brotes¹. Sin embargo, algunos estudios muestran grandes diferencias en la adherencia del paciente, convirtiéndolo en un problema sanitario de gran relevancia clínica. Uno de los principales motivos se atribuye a la variedad en las múltiples de terapias modifica-

doras de la enfermedad en los pacientes, tanto a largo como a corto plazo².

La literatura nos muestra varios estudios que analizan la adherencia. Un estudio nacional reciente determinó una tasa de adherencia del 71% en pacientes con EM tratados con modificadores de la enfermedad³. Esta adherencia se determinó mediante el test Morisky-Green (MG), no existiendo diferencias significativas entre los orales (63%) vs inyectable (77%; $p=0,064$ ³. En otro estudio observacional y multicéntrico de 2012, dirigido por Fernández⁴, que incluyó 120 pacientes en tratamiento solo con interferón beta 1-b, se evaluó la adherencia también con MG y con el porcentaje de dosis recibidas. Esta determinó una proporción del 68,3% (82/120 pacientes) de adherentes evaluados por la prueba MG, afirmando la existencia de mala adherencia. Sin embargo, el porcentaje de dosis recibidas, que se basó en el número de dosis inyectadas, fue del 94,3%, siendo el motivo de la falta de inyecciones de interferón beta 1-b el olvido de alguna administración (64,0%), seguido por la decisión de no inyectar (24,0%) y los efectos secundarios (20,0%). Ninguna de las inyecciones omitidas fue debida a la percepción de falta de eficacia.

A nivel internacional, un estudio que comparaba la adherencia antes reportada del estudio de 2012 habla de una adherencia del 46,0%. Las principales causas de incumplimiento fueron el olvido (64,0%) y la complejidad del tratamiento (31,0%)⁵. Corallo et al.⁶ analizaron en 2019 la adherencia con el test MG entre dos grupos que toman orales frente a inyectables, observando que no hay diferencias significativas entre estos dos grupos y encontrando además correlación entre la adherencia terapéutica, las estrategias de afrontamiento adaptativas y la salud mental cuando la terapia se administra por inyección. Según el tipo de tratamiento, los pacientes con acetato de glatiramerano eran más adherentes que los que tenían interferón beta 1-a i.m., mientras que los pacientes con interferón beta 1-b s.c. mostraron la más alta no adherencia (OR: 3,5; IC 95%: 1,29-9,28)⁷. En otro estudio, basado en el sexo, se mantenían más tiempo en tratamiento los hombres con interferón beta 1-a i.m., si bien solo fue significativo en los pacientes con 10 años o menos de evolución de la EM al inicio del tratamiento⁸. Pero como cita el artículo de Gross y Corboy² de 2019, numerosos estudios muestran diversos factores asociados con la buena o mala adherencia. Estos estudios ponen de manifiesto que el cumplimiento terapéutico es extremadamente variable y que el cambio o discontinuar terapias modificadoras es muy común tanto a largo como a corto plazo.

Los pacientes con trastorno cognitivo relacionado con la EM poseen limitaciones para realizar las actividades de la vida diaria⁹, lo que supone un inconveniente a la hora de la administración. El trastorno cognitivo es un fenómeno común en la EM. Se puede presentar en cualquiera de las etapas de la enfermedad, llegando a ser una fuente importante de discapacidad y de deterioro de la calidad de vida¹⁰. El porcentaje de pacientes que sufren trastorno cognitivo debido a su EM es del 70%, sin diferencia entre sexos.

La gravedad y el tipo de trastorno cognitivo varían considerablemente entre los pacientes, y se pueden observar desde etapas tempranas¹¹ y evolucionadas. El riesgo de sufrirlo se relaciona con el aumento de la carga lesional y la disminución de la reserva cognitiva¹². Entre los más

destacados en la EM encontramos alteraciones a diferentes niveles: atención, aprendizaje, capacidades visual y espacial, memoria, velocidad de procesamiento de la información y las funciones ejecutivas que pueden ser una causa importante de discapacidad¹². La velocidad de procesamiento es uno de los principales elementos del proceso cognitivo, por lo que resulta clave en la memoria¹².

La prueba de modalidades de dígitos de símbolos (*Symbol Digit Modalities Test* [SDMT]) es una medida sensible del deterioro cognitivo en personas con EM¹³. El SDMT se considera la medida de elección para los ensayos en EM¹³. Por otra parte, entre el 40 y el 65% de los pacientes presentan dificultades a la hora de realizar el test SDMT, y el 30% presentan problemas severos de memoria¹⁴. Como se explicará más adelante, una condición del estudio para incluir a los pacientes será la realización de la prueba SDMT, escogiendo solo a los pacientes en los que se detecta trastorno cognitivo. Los resultados se ajustarán a los valores normativos existentes, dependiendo del nivel de estudios y de la edad de cada sujeto¹⁵. Existen diferentes motivos que pueden influir en la falta de adherencia, como explican Halpern et al.¹⁶ y Costello et al.¹⁷: pérdida de eficacia, efectos adversos, problemas con el dispositivo de inyección y frecuencia de dosificación.

Algunos pacientes tienen dificultades en la adherencia debidas al trastorno cognitivo, lo que les conduce a la interrupción. El estudio de McKay et al.¹⁸ relaciona la pérdida de la capacidad cognitiva, la duración de la enfermedad, la escala ampliada del estado de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale* [EDSS]) y la dependencia del alcohol. Este es un tema en constante revisión en las consultas de EM, y la mayoría de las veces se encuentra infradiagnosticado, así como el de los recursos que utilizan los pacientes para continuar con su medicación. Actualmente se dispone de la comercialización de algunos tratamientos que incorporan tecnología o aplicaciones (apps) que permiten al equipo sanitario estar informado del cumplimiento farmacológico, aunque aún queda mucho por avanzar. Por ello, resulta importante estar informados acerca de la adherencia, debido a su influencia en la eficacia terapéutica. Por esta razón hemos querido analizar los datos de trastorno cognitivo y de adherencia con las herramientas utilizadas para el cumplimiento terapéutico. En la relación del equipo sanitario con el paciente de EM, como señala Rae-Grant¹⁹, el diálogo continuo sobre la terapia modificadora de la enfermedad y la monitorización continua son importantes para la calidad y la clínica del paciente. En última instancia, la atención rentable en la EM se relaciona con el uso de medicamentos apropiados en pacientes con EM activa, lo que garantiza el cumplimiento y un control cuidadoso.

En el seguimiento es importante tener en cuenta la posible existencia de trastorno cognitivo, además de tener un estrecho control con los efectos secundarios, ya que pueden ser causa de falta de adherencia. Una mayor personalización del tratamiento en función del nivel cognitivo y de la sintomatología mejorará la progresión de la enfermedad. Enfermería juega un papel fundamental en el seguimiento, con el fin de fomentar la adherencia en este tipo de pacientes. Por ello, el objetivo principal será valorar el grado de adherencia en los pacientes diagnosticados de EM con trastorno cognitivo y tratamiento inyectable. Como objetivos secundarios, describir los recursos que pueden influir en la

adherencia al tratamiento y valorar la efectividad de los dispositivos tecnológicos utilizados para avisar al paciente de que se tiene que autoinyectar.

Método

Estudio piloto descriptivo, retrospectivo y transversal. La población de referencia escogida fueron pacientes diagnosticados de EM con trastorno cognitivo en tratamiento con inmunomoduladores inyectables. Se seleccionaron inicialmente 25 pacientes, de los cuales únicamente 20 cumplieron los criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión eran:

- Pacientes en tratamiento con inmunomoduladores inyectables que llevan al menos 6 meses con ellos.
- Audición, visión y condiciones físicas adecuadas para realizar las evaluaciones.
- Voluntad por parte de los pacientes para someterse a pruebas clínicas y exploraciones neuropsicológicas.
- Firma del consentimiento informado.
- Pacientes con trastorno cognitivo determinado mediante la prueba SDMT; se determinará la existencia de trastorno cognitivo cuando los resultados del test en el paciente sean inferiores al percentil 50.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes menores de 18 años y mayores de 75 años.
- Presencia de brote o de exacerbación de la EM y/o tratamiento con corticoides durante el mes previo a la participación en el estudio.
- Enfermedad sistémica grave intercurrente, o bien crónica, que pudiera tener impacto en las capacidades mentales.
- Enfermedad neurológica distinta de la EM que pudiera alterar la cognición (patología vascular cerebral, enfermedad de Parkinson, epilepsia, hidrocefalia, etc.).
- Enfermedad psiquiátrica grave o abuso de alcohol o drogas en los dos años previos.
- Otro idioma diferente al español como lengua nativa que pudiera impedir la correcta comprensión de las escalas.
- No saber leer ni escribir.

En la actualidad no se han encontrado estudios que analicen la adherencia a fármacos inyectables para pacientes con EM conjuntamente con trastorno cognitivo. Tras obtener los resultados de adherencia de estos pacientes, se estimó el adecuado tamaño muestral para estudios posteriores. El procedimiento de muestreo es no probabilístico consecutivo.

Este estudio se llevó a cabo según las normas de buena práctica clínica y siguiendo las normas internacionales y nacionales que regulan la investigación biomédica, especialmente la Declaración de Helsinki y la Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica. Todos los datos de carácter personal obtenidos en este estudio son confidenciales y se trataron conforme al Reglamento UE2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD) y a la Ley Orgánica3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Además de los derechos de acceso,

modificación, oposición y cancelación de datos, los sujetos del estudio podrán limitar el tratamiento de los datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero los datos que el sujeto ha facilitado para el estudio (portabilidad). La información obtenida se utilizó exclusivamente para los fines específicos de este estudio. Los datos de interés para este estudio se recogieron en una base de datos protegida con clave y dotada de diferentes mecanismos lógicos que impidan la introducción de datos erróneos a la cual solo podrán acceder los investigadores implicados en el proyecto. El material obtenido, como datos recogidos por los instrumentos de medida, se depositó en un lugar seguro y custodiado durante un tiempo determinado, procediéndose posteriormente a su destrucción. Los sujetos del estudio deben ser participantes voluntarios e informados, para ello se precisó la firma del consentimiento informado de cada uno de los implicados; así mismo, el documento refleja la posibilidad de revocar el consentimiento en cualquier momento del estudio.

Las variables recogidas fueron: edad, sexo, fármaco inmunomodulador inyectable (interferón beta 1-a, interferón beta 1-b, acetato de glatiramer), grado de discapacidad medido con la escala EDSS, años de historia de la EM, adherencia a través del test MG, tipo de herramienta utilizada para recordar la autoadministración del fármaco (calendario, recordatorio a través de un familiar, alarmas, otras herramientas).

La recogida de datos se realizó en la consulta de enfermedades desmielinizantes del Hospital Torrecárdenas mediante una hoja de recogida de datos que rellenaron las enfermeras coordinadoras del estudio. También llevaron a cabo el traspaso de la información a la base de datos. Se necesitó la información clínica de los datos de discapacidad (años de historia de la enfermedad y el grado de EDSS), que se obtuvo del informe de la visita médica en la que se captó al paciente. Los test MG y SDMT se utilizaron como complemento imprescindible en la recogida de información y en la inclusión o no de los pacientes en el estudio, como es el caso del SDMT. El test MG es un cuestionario con 4 preguntas o ítems que refleja la conducta del enfermo respecto al cumplimiento de su tratamiento. Si todas las respuestas son negativas, el sujeto es considerado adherente. Si alguna respuesta es afirmativa, se considera no adherente.

Análisis de datos

Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico STATA/SE para Windows versión 12. Se realizó un análisis estadístico descriptivo donde las variables cuantitativas se expresaron como media y desviaciones estándar o mediana, rango (valores máximos y mínimos), según su distribución, y las variables categóricas mediante tabla de frecuencias y porcentajes. La normalidad de las variables cuantitativas continuas se comprobó mediante el test de Shapiro-Wilks. Se compararon las variables entre el grupo adherente y el grupo no adherente. Se utilizó el test de la t de Student para muestras independientes para comparar las variables cuantitativas con distribución normal o el test no paramétrico U de Mann-Whitney en el caso de que la distribución no fuera normal. Las variables cualitativas se compararon mediante

SEXO	n	ADHERENTES	NO ADHERENTES
Hombre	8	2 (25%)	6 (75%)
Mujer	12	8 (66,67%)	4 (33,33%)
Total	20	10 (50%)	10 (50%)

Figura 1 Adherencia al tratamiento en función del sexo de los pacientes.

la χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

De una población de 25 pacientes, se estudiaron 20 que cumplían los criterios de inclusión. Se consideró que los sujetos tenían trastorno cognitivo cuando los resultados del test SDMT estaban por debajo del percentil 50. Los resultados muestran que con respecto al test de MG existe una adherencia del 50% de los pacientes encuestados, correspondiente al 66% de mujeres (8 pacientes) y al 25% de hombres (2 pacientes) (fig. 1). Se observó que la edad media en el grupo adherente fue de 52 años, y de 41,5 años en el grupo no adherente. Del total de los que se recibían acetato de glatiramero el 80% eran adherentes (4 pacientes) vs el 42,86% en el caso del interferón beta 1-a (4 pacientes) vs el 33,33% de interferón beta 1-b (2 pacientes) vs el 50% de interferón beta 1-a (1 paciente) (fig. 2). Del total de los que usaban alguna herramienta como recordatorio de la inyección, el 44,44% (8 pacientes) no eran adherentes vs el 100% de los que no usaban ningún método (2 pacientes), el 10% (1 paciente) usaron calendario vs el 40% (4 pacientes) de los no adherentes. Al 20% (2 pacientes) de los adherentes se lo recuerda un familiar vs el 10% (1 paciente) de los no adherentes. De los adherentes, el 50% (5 pacientes) usan hora fija vs el 10% (1 paciente) de los no adherentes, y el 30% (3 pacientes) de

RECORDATORIO	%
HORA FIJA	30%
ALARMA	30%
CALENDARIO	25%
FAMILIAR	15%

Figura 3 Diferentes métodos utilizados por los pacientes como recordatorio de la medicación.

los adherentes usan alarma vs el 30% (3 pacientes) de los no adherentes (fig. 3).

Discusión

La adherencia que se muestra en el estudio es del 50% de los encuestados, datos inferiores a los que encontramos en los estudios de temática similar, donde el porcentaje de adherencia entre los pacientes que estaban con tratamiento inyectable era del 77% ($p = 0,064$), aunque en una muestra superior a la que se ha estudiado. Respecto al sexo, los datos muestran una adherencia más baja en hombres, aunque no es estadísticamente significativo ($p = 0,170$), dado el pequeño tamaño muestral al tratarse de un estudio piloto; es un dato no comparable con los estudios encontrados, ya que solo analiza adherencia en interferón beta 1-a. Respecto al tipo de tratamiento, los que se autoadministran no son adherentes: acetato de glatiramero el 80%, interferón beta 1-a el 42,86%, interferón beta 1-b el 33,33%, interferón beta 1-a el 50%.

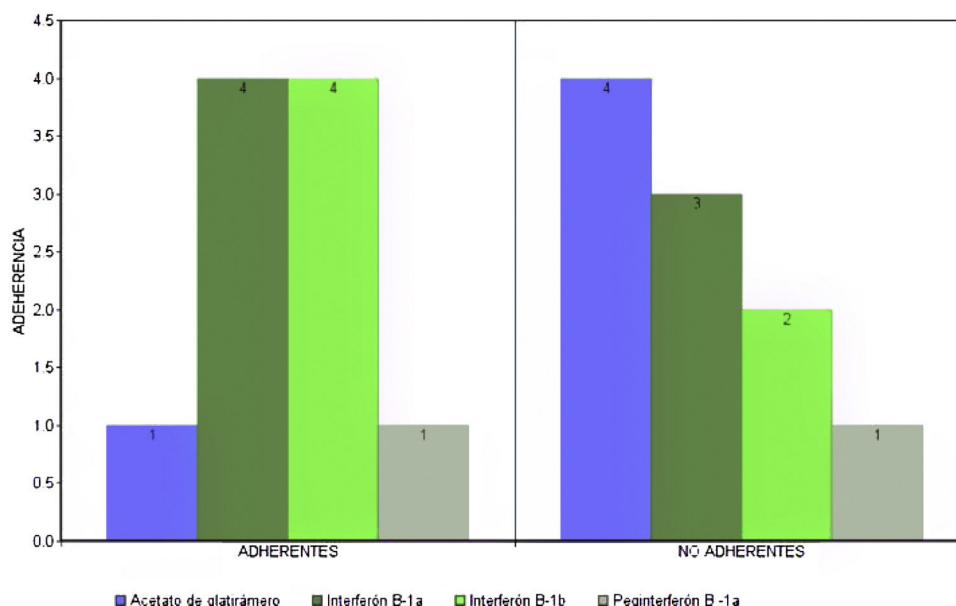


Figura 2 Relación fármaco/adherencia en ambos grupos de pacientes (adherentes y no adherentes).

Respecto a los datos de adherencia según el tipo de tratamiento, encontramos en la literatura diferencias respecto a nuestros resultados, pues los pacientes que tienen prescrito acetato de glatiramer son los más adherentes, mientras que en nuestro estudio son los que tienen menor adherencia, seguido del interferón beta 1-a y del interferón beta 1-b, que mostraron la más alta no adherencia.

Con respecto al uso de herramientas para recordar que deben ponerse la medicación, el 95% (19 pacientes) hacen uso de alguna; sin embargo, el 44% de ellos son no adherentes según los resultados del test MG. En cuanto al porcentaje de adherentes, el 10% usan calendario, al 20% se lo recuerda un familiar, el 50% usan una hora fija y el 30% usan alarma, no siendo estadísticamente significativos en general respecto al porcentaje de no adherentes ($p=0,303$; $p=1$; $p=0,141$; $p=1$). No hemos encontrado estudios que analicen estas herramientas de recuerdo.

Entre las limitaciones encontradas a la hora de emprender el estudio, se determinó que el lugar de reclutamiento de los pacientes podría hacer que los resultados del estudio no fuesen representativos de la población diana. Por otra parte, al tratarse de pacientes con tratamientos inyectables podría asociarse con poca discapacidad asociada, por lo que el trastorno cognitivo podría no manifestarse al no estar en etapas avanzadas de la enfermedad. Por último, para evitar errores en el análisis de los datos, los resultados en el test SDMT estuvieron supervisados por una psicóloga.

Conclusiones

Los resultados obtenidos mediante el test MG y la estimación del trastorno cognitivo a través del test SDMT muestran que la adherencia terapéutica es inversamente proporcional al trastorno cognitivo.

En cuanto a los recursos de adherencia al tratamiento, los pacientes que utilizaron métodos para recordar la pauta presentaron mejor adherencia. Podemos concluir que el uso de recursos favorece el cumplimiento posológico, siendo las alarmas y el mantenimiento de un horario fijo los más habituales.

Dados los datos de este estudio piloto, se observa un papel relevante de la enfermería en la detección del trastorno cognitivo y en la valoración de la adherencia. El seguimiento de la adherencia en el paciente con EM es más completo en la medida que se contacte con un familiar, más si cabe cuando estos pacientes pueden tener asociado deterioro cognitivo, que puede o no estar diagnosticado.

Por último, animar a la utilización de test de adherencia y al cribado de deterioro cognitivo en pacientes con EM por el equipo de enfermería para mejorar el seguimiento y la adherencia al tratamiento.

Financiación

No existe financiación para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todos los pacientes que han querido colaborar en este estudio, al equipo de la UGC de Farmacia y UGC de Neurología del Hospital Torrecárdenas, y a todas las personas que nos han impulsado a emprender este estudio hasta su publicación.

Bibliografía

1. Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R, Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *J Neurol*. 2008;255:1449–63, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-008-0061-1>.
2. Gross RH, Corboy JR. Monitoring, switching, and stopping multiple sclerosis disease-modifying therapies. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019;25:715–35, <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000738>. Erratum in: *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019;25:1175. PMID: 31162313.
3. Morillo Verdugo R, Ramírez Herráiz E, Fernández-del Olmo R, Roig Bonet M, Valdivia García M. Adherence to disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis in Spain. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:261–72, <http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S187983>.
4. Fernández O, Agüera J, Izquierdo G, Millán-Pascual J, Ramió i Torrentà L, Oliva P, et al. Adherence to interferon β -1b treatment in patients with multiple sclerosis in Spain. *PLoS One*. 2012;7:e35600, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0035.600>.
5. Câmara NAAC, Gondim APS. Factors associated with adherence to immunomodulator treatment in people with multiple sclerosis. *Braz J Pharm Sci*. 2017;53:e16132.
6. Corallo F, Bonanno L, DiCara M, Rifici C, Sessa E, d'Aleo G, et al. Therapeutic adherence and coping strategies in patients with multiple sclerosis: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e16532, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016532>.
7. Bartolomé García E, Usaralde-Pérez A, Sanmartín-Fenollera P, Pérez-Encinas M. Persistence and adherence to interferon and glatiramer acetate in patients with multiple sclerosis. *Eur J Hosp Pharm*. 2019;26:23–8, <http://dx.doi.org/10.1136/ejpharm-2017-001286>.
8. Iturbe V, Ara Callizo JR, Huarte Lacunza R, Navarro Aznárez H, Serrano Mislataa N, Rabanaque Hernández MJ. Discontinuidad y adherencia a largo plazo en la terapia con interferón beta en pacientes con esclerosis múltiple. *Farm Hosp*. 2012;36:77–83.
9. Alegre Ayala J. Esclerosis múltiple: alteraciones cognitivas y actividades de la vida diaria. *TOG (A Coruña)*. 2008;5:1–25.
10. Koutsouraki E, Kalatha T, Grosi E, Koukoulidis T, Michmizos D. Cognitive decline in multiple sclerosis patients. *Hell J Nucl Med*. 2019;22 Suppl:75–81.
11. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002;359:1221–31, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08220-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08220-X).
12. Oreja-Guevara C, Ayuso Blanco T, Brieva Ruiz L, Hernández Pérez MA, Meca-Lallana V, Ramió-Torrentà L. Cognitive dysfunction and assessments in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2019;10:581, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.00581>.
13. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R, et al., Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23:721–33, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458517690821>.

14. Patel VP, Walker LAS, Feinstein A. Deconstructing the symbol digit modalities test in multiple sclerosis: The role of memory. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;17:184–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2017.08.006>.17.
15. Cancela JM, Ayán C, Varela S. Valores normativos del «Symbol Digit Modalities Test» de aplicación en poblaciones españolas residentes en geriátricos: un estudio piloto. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012;40:299–303.
16. Halpern R, Agarwal S, Borton L, Oneacre K, López-Bresnahan MV. Adherence and persistence among patients after one immunomodulatory therapy failure: retrospective claims analysis. *Adv Ther* 2011; 28: 761-75.
17. Costello K, Kennedy P, Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *Medscape J Med*. 2008;10:225.
18. McKay KA, Tremlett H, Patten SB, Fisk JD, Evans C, Fiest K, et al. Determinants of non-adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: A cross-Canada prospective study. *Mult Scler*. 2017;23:588–96, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458516657440>.
19. Rae-Grant AD. Incorporating clinical practice guidelines and quality measures into high-quality cost-effective care for patients with multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019;25:845–9, <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000726>.