

## ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN UN PROGRAMA DE ATENCIÓN MÉDICA

GISELA ZANGA<sup>1</sup>, DIEGO CARUSO<sup>2</sup>, ESTEFANIA DRZEWISCKI<sup>1</sup>,  
MAXIMILIANO SMIETNIANSKY<sup>3</sup>, MARIA M. ESNAOLA Y ROJAS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurología, Unidad Asistencial Por más Salud Dr. César Milstein, <sup>2</sup>Departamento de Docencia e Investigación, Unidad Asistencial Por más Salud César Milstein, <sup>3</sup>Programa de Medicina Geriátrica, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** La adherencia al tratamiento prescrito en enfermedades crónicas, como ocurre en la esclerosis múltiple (EM), es un factor crítico para una respuesta terapéutica exitosa. El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre las variables demográficas y la adherencia al tratamiento en una población de pacientes con EM en Argentina. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con EM que recibieron tratamiento con medicamentos modificadores de la enfermedad, incluidos en la base de datos de dispensación de medicamentos del Programa Nacional de Atención Médica: PAMI (Programa Asistencia Médica Integral). La adherencia óptima se definió como una adquisición del fármaco superior al 80% durante un seguimiento de 9 meses. Se incluyó un total de 648 pacientes, edad media 55 años (RIC 46-64), 59.4% mujeres. La adherencia media al tratamiento fue del 67% (RIC 44-89) y la adherencia óptima se documentó solo en el 35.5% de los casos. La adherencia a los medicamentos inyectables fue 10% menor que la de los medicamentos orales ( $p = 0.0001$ ) y el uso de marcas originales se asoció con una adherencia 7.4% mayor que los medicamentos genéricos ( $p = 0.001$ ). En conclusión, la adherencia al tratamiento ha sido subóptima. En la región patagónica, el uso de inyectables y de medicamentos genéricos se asoció con una menor adherencia terapéutica. Estos datos son muy importantes para planificar programas socio-sanitarios que tengan como objetivo aumentar la adherencia terapéutica.

**Palabras clave:** adherencia, esclerosis múltiple, tratamiento modificador de la enfermedad

**Abstract** *Adherence to treatment of multiple sclerosis in a health care program.* Adherence to prescribed treatment in chronic diseases, as occurs in multiple sclerosis (MS), is a critical factor for a successful therapeutic response. The objective of this study was to evaluate the association between demographic variables and adherence to treatment of the population of MS patients in Argentina. A retrospective cohort study of MS patients who received treatment with disease-modifying drugs, included in the drug dispensing database of the National Care Medical Program: PAMI (Programa Asistencia Médica Integral), was conducted. Optimal adherence was defined as an acquisition of the drug greater than 80% during a 9-month follow-up. A total of 648 patients were included, mean age 55 years (IQR 46-64), 59.4% women. The mean adherence to treatment was 67% (IQR 44-89) and optimal adherence was documented only in 35.5% of cases. Adherence to injectable medications was 10% lower than that of oral drugs ( $p = 0.0001$ ) and the use of original brands was associated with 7.4% greater adherence than with generic drugs ( $p = 0.001$ ). In conclusion, adherence to treatment has been suboptimal. In the Patagonian region, the use of injectables and generic drugs was associated with lower adherence to therapy. These data are very important in order to planning socio-sanitary programs that aim to increase therapeutic adherence.

**Key words:** adherence, multiple sclerosis, disease modifying treatment

### PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- La adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas resulta subóptima, como se evidencio en la esclerosis múltiple. Este incumplimiento implica aumento de morbilidad y aumento del costo en salud.

### Contribución del artículo al conocimiento actual

- Nuestra cohorte mostró una adherencia mayoritariamente subóptima, principalmente en aquellos que utilizaron fármacos inyectables, genéricos y los residentes de la región patagónica

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica inmunomediada del sistema nervioso central que compromete tanto al cerebro como a la médula espinal. Afecta a más de 2.3 millones de personas en el mundo. Constituye la causa más común de discapacidad no traumática en adultos jóvenes, con considerables consecuencias personales, sociales y económicas<sup>1-3</sup>.

Actualmente, los tratamientos con drogas modificadoras de la enfermedad (DME) disponibles modifican la historia natural de la enfermedad reduciendo el número de brotes y retrasando la progresión de la discapacidad<sup>4</sup>. Existen múltiples tratamientos con eficacia demostrada para los distintos fenotipos clínicos de la EM. El tratamiento temprano y el cumplimiento de las dosis correctas y los horarios de dosificación son factores fundamentales para garantizar la eficacia de DME<sup>5</sup>. Dichos fármacos inmunomoduladores son de alto costo para la salud pública con elevado impacto en las instituciones de la salud<sup>6</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (2003) estimó que la tasa promedio de adherencia para pacientes con enfermedades crónicas es del 50%<sup>7</sup>. En todos los casos, la adherencia es el factor modificable más importante que compromete el resultado del tratamiento<sup>8</sup>. En varios estudios se evidenció que la escasa adherencia se asocia a mayor morbilidad (incremento de hospitalizaciones y tasa de recaídas) y elevado costo en la atención médica<sup>1-9</sup>. En algunos estudios publicados, la adherencia varía entre 49 y 93% dependiendo de los diferentes métodos y definiciones usadas del nivel de adherencia<sup>10-15</sup>.

El objetivo de este estudio fue evaluar el grado de adherencia en los pacientes con EM tratados con DME pertenecientes al Programa Nacional de Atención Médica del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP/ PAMI), y la asociación entre la adherencia y variables como sexo, edad, lugar de residencia, fármaco utilizado y vía de administración.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con diagnóstico de EM, incluidos en los registros de una base de datos secundaria de dispensación de medicamentos.

Los pacientes incluidos pertenecen al Programa Nacional de Atención Médica del INSSJP/ PAMI. El INSSJP es un seguro social financiado por el Estado Nacional que da cobertura a afiliados principalmente jubilados, familiares a cargo, pensionados y veteranos de guerra<sup>16</sup>.

Se incluyeron pacientes que recibieron tratamiento con drogas modificadoras de enfermedad para la EM, entre el 1 de enero y el 30 de septiembre del 2017.

Se excluyeron aquellos en tratamiento con alemtuzumab y teriflunomida por no encontrarse estos datos en nuestra base.

El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la Unidad Asistencial Por más Salud Dr. César Milstein. Dicho comité eximió de solicitar consentimiento informado debido a que los datos que identifican a los pacientes son anónimos. Las variables basales fueron extraídas de la base de datos administrativas asociadas con el número de identificación único de cada afiliado al INSSJP, no asociado a ningún dato sensible.

Como variable de resultado, la adherencia fue definida como la cantidad de cajas retiradas del sistema de farmacias de todo el país durante los 9 meses del período en estudio. El porcentaje fue calculado con la siguiente fórmula: total de cajas retiradas/9 × 100. La adherencia fue modelada como variable numérica continua y se consideró buena adherencia al tratamiento o adherencia óptima a aquellos pacientes que durante el año retiraron como mínimo el 80% de las unidades<sup>1, 17</sup>.

La edad fue calculada según la fecha de nacimiento, el sexo según constara en los registros, el lugar de residencia es el domicilio de la unidad de gestión local registrada, las cuales se ubican en la proximidad del domicilio declarado por el paciente. El tipo de tratamiento farmacológico se describió como una variable ordinal incluyendo los tipos de fármacos, marca original y la vía de administración. La marca original fue definida como una variable dicotómica. Aquellos participantes que recibieron por lo menos el 80% del período de estudio una misma marca comercial original se les asignó 1 y a los que recibieron genérico se asignó 0. La vía de administración fue modelada como variable dicotómica, a los fármacos orales se les asignó 1, mientras que los de administración inyectable (intramuscular, subcutánea e intravenoso) se les asignó 0.

Basados en la inclusión de 648 pacientes, estimamos un intervalo de confianza 95% alrededor de las siguientes proporciones, para 33% (IC 95%: 30-33) y para 50% (IC 95%: 46-54). Las variables categóricas se describieron como frecuencia absoluta y proporciones y las continuas como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartilo según la distribución de datos. La normalidad se determinó con el test de Shapiro-Wilk. La adherencia entre distintos subgrupos de fármacos utilizados fue evaluada con el test de Kruskal-Wallis.

Se construyó para el objetivo principal un modelo de regresión lineal usando como variable dependiente "adherencia" que representa el porcentaje de adherencia como una variable continua. Se incluyeron como variables predictoras: sexo, edad, región geográfica, vía de administración del fármaco y droga original. El nivel de significancia estadística fue establecido en 0.05.

El análisis estadístico se realizó con STATA 13, StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP.

## Resultados

La base de datos proporcionada contaba con registros de 667 pacientes de los cuales 19 (2.9%) se perdieron en el seguimiento, diez por bajas de afiliación al INSSJP

y nueve por fallecimiento. Se incluyeron 648 pacientes con EM que recibían tratamiento DME.

La edad mediana fue 55 años (RIC 46-64), la mayoría de los incluidos fueron mujeres 385 (59.4%). La relación mujer/hombre fue de 1.46. La distribución por sexo y edad agrupada se muestra en la Figura 1.

La adherencia óptima al tratamiento fue documentada en 230 (35.5%). La mediana de la adherencia fue 67% (RIC 44-89).

En el 71.7% de los tratamientos utilizados, la forma de administración más prescrita fue inyectable (subcutánea, intramuscular, endovenosa); mientras que en el resto la administración fue oral (28.3%). En todas las regiones geográficas del país se evidenció mayor tendencia al uso de fármacos inyectables (Tabla 1).

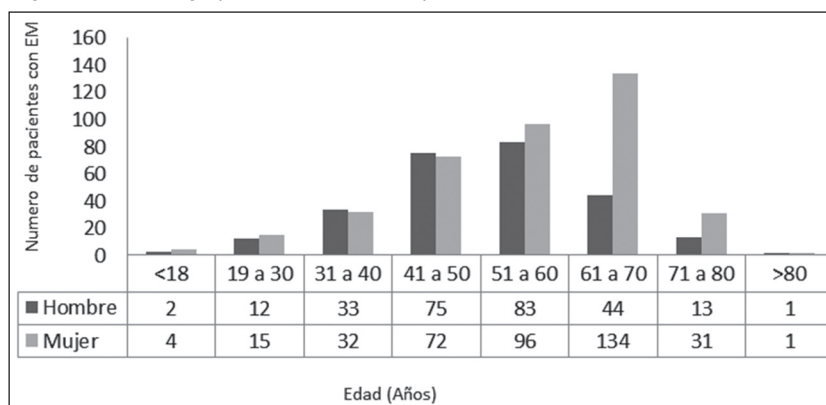
La mejor adherencia obtenida fue en aquellos tratados con fingolimod con una mediana de 89% (RIC 55-100) y se encontró una diferencia estadística de  $p = 0.0006$

respecto a las otras drogas. Los restantes tratamientos utilizados y la adherencia mediana de cada uno de ellos se detallan en la Tabla 2.

Los datos demográficos fueron agrupados en 6 regiones geográficas: Buenos Aires (provincia y ciudad autónoma), Centro (Córdoba, Santa Fe, Entre Ríos y La pampa), Cuyo (Mendoza, San Juan y San Luis), Noroeste (Tucumán, Salta, Jujuy, La Rioja, Catamarca y Santiago del Estero), Noreste (Corrientes, Chaco, Misiones y Formosa) y Patagonia (Rio negro, Tierra del Fuego, Santa Cruz, Chubut, Neuquén). La provincia de Buenos Aires y Ciudad Autónoma de Buenos Aires fueron analizadas separadas de la región Centro, por su elevada densidad poblacional, según muestra la Figura 2.

En el modelo de regresión lineal para determinar los predictores de adherencia se observó un 13% menos de adherencia en la región Patagonia ( $p = 0.02$ ) con una

Fig. 1.- Edades agrupadas estratificadas por sexo



EM: esclerosis múltiple

TABLA 1.- Uso de terapias modificadoras de la esclerosis múltiple por vía oral versus inyectables, genérico versus marca comercial, por regiones geográficas

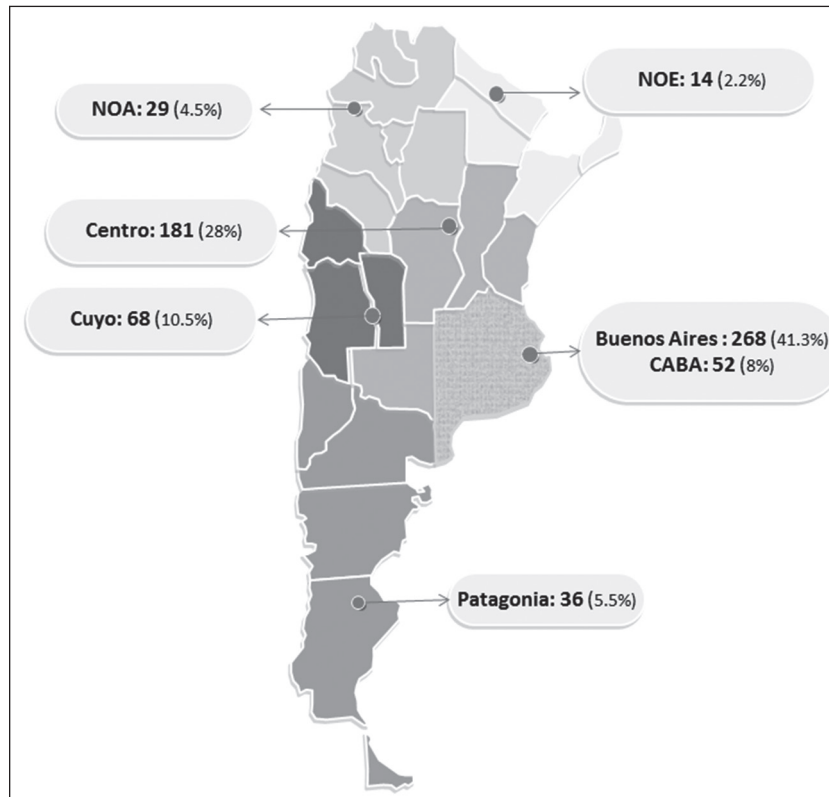
Regiones geográficas	Terapias orales	Terapias inyectables	Prescripción por genérico	Prescripción marca original
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Buenos Aires	76 (27)	205 (72.9)	112 (50.4)	169 (39.6)
CABA	19 (41.3)	27 (58.7)	11 (4.9)	35 (8.2)
Centro	37 (20.4)	144 (79.5)	46 (20.7)	135 (31.7)
Cuyo	21 (34.4)	40 (65.5)	31 (14)	30 (7.0)
Noroeste	10 (34.5)	19 (65.5)	5 (2.2)	24 (2.6)
Noreste	4 (28.5)	10 (71.43)	5 (2.2)	9 (2.1)
Patagonia	16 (44.4)	20 (55.5)	12 (5.4)	24 (5.6)
Total	183 (28.2)	465 (71.7)	222 (34.3)	426 (65.7)

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

TABLA 2.– Adherencia terapéutica a medicamentos modificadores de enfermedad en esclerosis múltiple

Medicamentos modificadores de enfermedad	N (%)	Adherencia, mediana (%)	Rango intercuartil (25-75%)
Interferones:	312 (46)		
Beta 1b 250 µg	57 (8.4)	67	44-89
Beta 1a 30 µg	49 (7.2)	67	55-89
Beta 1a 22 µg	29 (4.3)	55	44-78
Beta 1a 44 µg	177 (26.1)	67	44-89
Acetato glatiramer (AG):	139 (21)		
AG 20 mg	80 (12)	67	44-78
AG 40 mg	59 (9)	67	55-89
Fingolimod	155 (26)	89	55-100
Dimetilfumarato	28 (4.5)	67	44-94
Natalizumab	14 (2.5)	67	33-89

Fig. 2.– Distribución de pacientes con esclerosis múltiple por áreas geográficas. Expresada en n (%)



NOA: noroeste argentino; NOE: noreste argentino; CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

mediana 61% y un 12% menos en aquellos que recibían fármacos inyectables respecto a los orales ( $p = 0.00$ ). No se encontró asociación con el sexo ( $p = 0.39$ ) ni edad ( $p = 0.70$ ).

Se les prescribieron medicamentos originales a 376 (67%) pacientes y en ellos encontramos un 7.4% mayor adherencia con respecto a los genéricos ( $p = 0.00$ ), (Tabla 3).

TABLA 3.– *Predictores de adherencia terapéutica: modelo de regresión lineal*

Variables predictoras de adherencia	Coefficiente	IC 95%		Valor p
Sexo	0.02	-0.02	0.06	0.39
Edad	-0.00	-0.00	0.00	0.69
Regiones geográficas:				
Buenos Aires	-0.20	-0.10	0.06	0.68
Centro	-0.00	-0.10	0.82	0.92
Cuyo	-0.04	-0.15	0.60	0.39
Noroeste	-0.10	-0.22	0.02	0.11
Noreste	-0.12	-0.30	0.40	0.13
Patagonia	-0.13	-0.25	0.02	0.02
Vía de administración oral	-0.12	-0.17	-0.74	0.00
Prescripción por marca original	0.07	0.02	0.12	0.00

## Discusión

Hasta donde sabemos, no hay estudios previos que evalúen la adherencia al tratamiento con DME en EM en nuestro país. Evidenciamos una adherencia óptima en poco más de un tercio (35.5%) y una adherencia media del 66%. Hansen y col. demostraron una adherencia óptima entre 30-40% en los registros unificados de farmacias en Alemania durante 4 años de seguimiento<sup>18</sup>, a diferencia del estudio de McKay y col. en Canadá, donde la adherencia mensurada con un criterio similar al nuestro fue superior (56.9%)<sup>17</sup>. Santolaya Perrin y col. demostraron una adherencia media de 61.5% a partir de registros farmacéuticos<sup>19</sup>.

En Latinoamérica (LATAM) existen datos publicados de adherencia terapéutica en EM en Brasil, donde se observó una adherencia del 46%, pero la misma fue ponderada por escala Morinsky, por lo que su comparación debe ser interpretada con precaución<sup>20</sup>. Otro estudio brasileño, mostró una adherencia de 34.4%, a partir de datos públicos obtenidos del Ministerio de Salud<sup>21</sup>.

PAMI representa la obra social nacional más grande de LATAM con más de 5 millones de afiliados. Dos estudios recientes evaluaron las barreras de acceso a la medicación y atención en EM, uno fue realizado en Argentina y el otro incluye además 12 países de LATAM, donde se evidenció que aquellos con cobertura médica privada o del seguro social presentaron menores dificultades para acceder a la medicación, en contraposición con los que se atendían en instituciones públicas estatales<sup>22, 23</sup>. Si bien en estos estudios no se evaluó adherencia terapéutica, parecería existir diferencias entre las distintas coberturas de salud. A la fecha, hasta donde sabemos no hay datos en nuestro medio que evalúen la adherencia según la cobertura en salud.

Si bien existen múltiples opciones de tratamiento con DME para la EM, resulta fundamental entender si la vía de administración podría ser un factor que afecte la adherencia. Encontramos menor adherencia al tratamiento con los fármacos de administración inyectable con respecto a los de vía oral. Probablemente estos resultados con los DME inyectables podrían estar asociados a las preocupaciones del paciente sobre los eventos adversos, incapacidad de auto inyectarse o fobia a las agujas<sup>24</sup>. Datos similares a los descriptos por Higuera (2016), donde se evidenció un 9.1% de menor adherencia en aquellos que utilizaban DME auto-inyectables<sup>25</sup>; a diferencia del estudio de Munsell (2017) donde la vía de administración no resultó ser un predictor de adherencia al tratamiento<sup>26</sup>.

Una encuesta realizada a 90 neurólogos prescriptores de DME en Argentina mostró que los fármacos más prescriptos fueron por su nombre genérico<sup>27</sup>. Sin embargo, en nuestro trabajo evidenciamos que los medicamentos por marca original fueron los más dispensados, siendo este un factor independiente de mejor adherencia (7.4% mayor). En contraposición con nuestros resultados, un estudio evaluó este aspecto, pero en una población distinta a la de EM; donde se evaluó el uso de estatinas genéricas frente a marca original y su impacto en el riesgo cardiovascular, evidenciándose mayor adherencia con el grupo de drogas genéricas<sup>28</sup>. Si bien ambas poblaciones son completamente distintas, actualmente, hasta donde sabemos, no se encontraron otros estudios que evalúen esta asociación, siendo necesarias futuras investigaciones.

No pudimos demostrar que la edad y el sexo fuera un factor que afecte la adherencia al tratamiento. A diferencia de lo publicado en otros trabajos, donde la edad menor a 45 años se asoció a menor adherencia al tratamiento<sup>6, 25</sup>. No obstante, los datos publicados por Fernández (2012), demostraron que los pacientes más jóvenes utilizaban

más dosis de auto-inyectables con interferón beta 1b, por lo cual estos obtuvieron mejor adherencia<sup>15</sup>. Resultados mixtos han sido publicados en relación al sexo y la adherencia<sup>26, 29</sup>. La relación mujer/hombre ha ido en aumento de 1.8 a 2.7 en Argentina, en 14 centros especializados en EM analizados con 1069 pacientes incluidos<sup>30</sup>. Aunque este valor se encuentra por encima de la razón hallada en nuestro trabajo.

Entre las limitaciones de nuestro estudio cabe destacar que los datos podrían incluir un sesgo de selección dado por la población incluida con cobertura médica únicamente perteneciente a PAMI y un sesgo de muestreo, dado que no se incluyeron pacientes en tratamiento con alemtuzumab, teriflunomida, cladribina, ocrelizumab e peginterferón beta 1a. Los dos primeros, por falta de registro en nuestra base de datos, y los restantes por falta de aprobación al momento de la recolección de los datos. Por último, la falta de estudios previos que evalúen la adherencia entre las distintas coberturas en salud, como también la ausencia de datos de adherencia de otras enfermedades crónicas en los afiliados a PAMI, refuerzan la necesidad de futuros estudios en esta línea de investigación.

En conclusión, disponemos de escasos datos de adherencia al tratamiento para EM en Argentina. Evidenciamos que la adherencia ha sido mayoritariamente subóptima en nuestra población, siendo más baja en la región Patagonia, en aquellos con tratamientos inyectables y con uso de drogas genéricas. Estos resultados deberán tratarse con precaución y considerarse como un primer enfoque. Un diagnóstico de situación en las provincias que incluyen esta región geográfica podría mejorar la representatividad de los resultados.

Consideramos que estos datos son valiosos para aportar a futuros estudios en nuestro país, siendo imprescindible identificar los potenciales predictores que podrían afectar esta adherencia y planificar oportunamente medidas socio-sanitarias con el objetivo de aumentar la adherencia al tratamiento de estos pacientes.

**Conflicto de intereses:** Gisela Zanga ha recibido retribución económica por el desarrollo de actividades educativas, científicas, asesorías y becas de viajes a congresos de las siguientes compañías farmacéuticas: Merck, Novartis, Bayer, Roche, Gador y Teva Argentina. El resto de los autores, no presenta conflicto de intereses para declarar.

## Bibliografía

- Kořtuniuk A, Rosińczuk J. Adherence to disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence* 2018; 12: 1557-66.
- National Clinical Guideline Centre (UK). Multiple Sclerosis: Management of Multiple Sclerosis in Primary and Secondary Care. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); NICE Clinical Guidelines; 2014 Oct, No. 186. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248064/>; consultado junio 2020.
- Atlas of Multiple Sclerosis. MS International Federation. En: <https://www.msif.org/about-us/who-we-are-and-what-we-do/advocacy/atlas/>; consultado junio 2020.
- Gold L, Suh K, Schepman P, Damal K, Hansen RN. Healthcare costs and resource utilization in patients with multiple sclerosis relapses treated with H.P. Acthar Gel®. *Adv Ther* 2016; 33: 1279-92.
- Stratos K, McGarragle K, Thistle J, Vyas MV, Lee L. Non-compliance with disease modifying therapies in patients with multiple sclerosis: a qualitative analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 41: 102016.
- Morillo Verdugo R, Ramírez Herráiz E, Fernández Del Olmo R, Roig Bonet M, García MV. Adherence to disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis in Spain. *Patient Prefer Adherence* 2019; 13: 261-72.
- World Health Organization. Innovative Care for Chronic Conditions: Building Blocks for Action: Global Reports. Geneva, Switzerland: WHO; 2003. En: <https://www.who.int/chp/knowledge/publications/iccreport/en/>; consultado julio 2020.
- Schulman BA. Active patient orientation and outcomes in hypertensive treatment: application of a socio-organizational perspective. *Med Care* 1979; 17: 267-80.
- Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, Chan A, Tankersley MA. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: A non-experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 89-100.
- Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson J, Kamat S. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv Ther* 2011; 28: 51-61.
- Lugaresi A, Rottoli MR, Patti F. Fostering adherence to injectable disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2014; 14: 1029-42.
- Pagés NV. Methods to assess medication adherence. *Ars Pharm* 2018; 59: 163-72.
- Wicks P, Massagli M, Kulkarni A, Dastani H. Use of an online community to develop patient-reported outcome instruments: The multiple sclerosis treatment adherence questionnaire (MS-TAQ). *J Med Internet Res* 2011; 13: e12.
- Di Battista G, Bertolotto A, Gasperini C, Ghezzi A, Maimone D, Solaro C. Multiple Sclerosis State of the Art (SMART): a qualitative and quantitative analysis of therapy's adherence, hospital reliability's perception and services provided quality. *Mult Scler Int* 2014; 752318.
- Fernández O, Agüera J, Izquierdo G, et al. Adherence to interferon  $\beta$ -1b treatment in patients with multiple sclerosis in Spain. *PLoS One* 2012; 7: 1-7.
- INSSJP - Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados. En: <https://www.pami.org.ar/historia/>; consultado mayo 2020.
- McKay KA, Tremlett H, Patten SB, et al. Determinants of non-adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: A cross-Canada prospective study. *Mult Scler* 2017; 23: 588-96.
- Hansen K, Schüssel K, Kieble M, et al. Adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis in Germany: A retrospective cohort study. *PLoS One* 2015; 10: 1-12.
- Santolaya Perrín R, Fernández-Pacheco García Valdecasas M, Artech Eguizabal L, et al. Adherencia subóptima al tratamiento en la esclerosis múltiple. *Farm Hosp* 2012; 36: 124-9.
- Câmara NA, Gondim AP. Factors associated with ad-

- herence to immunomodulator treatment in people with multiple sclerosis. *Braz J Pharm Sci* 2017; 53: 1-10.
21. Bueno R, Godoy M, Suzuki C. Pnd42 Brazilian national guideline for multiple sclerosis (MS): An exploratory study about the impact of the patient's adherence in the treatment costs. *Value Heal* 2009; 12: A197-8.
  22. Carnero Contentti E, Pettinicchi J, López P, et al. Access and unmet needs to multiple sclerosis care in a cohort of Argentinean patients. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 33: 88-93.
  23. Carnero Contentti E, Giachello S, Correale J. Barriers to access and utilization of multiple sclerosis care services in a large cohort of Latin American patients. *Mult Scler* 2020; 1-13.
  24. Cox D, Stone J. Managing self-injection difficulties in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2006; 38: 167-71.
  25. Higuera L, Carlin CS, Anderson S. Adherence to Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *J Manag Care Spec Pharm* 2016; 22: 1394-401.
  26. Munsell M, Freaan M, Menzin J, Phillips AL. An evaluation of adherence in patients with multiple sclerosis newly initiating treatment with a self-injectable or an oral disease-modifying drug. *Patient Prefer Adherence* 2016; 11: 55-62.
  27. Saposnik G, Mamdani M, Terzaghi M, et al. The role of prescribing generic (non-proprietary) drugs in the prevalence of therapeutic inertia in multiple sclerosis care. *Front Neurol* 2018; 9: 1-8.
  28. Gagne J, Choudhry N, Kesselheim A, et al. Comparative effectiveness of generic and brand-name statins on patient outcomes: A cohort study. *Ann Intern Med* 2014; 161: 400-7.
  29. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, et al. The Global Adherence Project (GAP): A multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011; 18: 69-77.
  30. Rojas J, Patrucco L, Miguez J, et al. Gender ratio trends over time in multiple sclerosis patients from Argentina. *J Clin Neurosci* 2017; 38: 84-6.

-----

19. "We think of truth as something that is invariable, but add a new circumstance and we have a new truth."

19. "Pensamos que la verdad es algo invariable, pero agregue una nueva circunstancia y tenemos una nueva verdad."

William J. Mayo (1861-1939)

Aphorisms of Dr. Charles Horace Mayo (1865-1939) and Dr. William James Mayo (1861-1939). Collected by Frederick A. Willius. Rochester MN: Mayo Foundation, 1999. p 51