

Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas

G. Izquierdo, J.L. Ruiz-Peña

CLINICAL EVALUATION OF MULTIPLE SCLEROSIS: QUANTIFICATION BY USE OF SCALES

Summary. Introduction. Clinical evaluation is indispensable in multiple sclerosis (MS) for the quantitative measurement of the extent of the disorder, which is in turn required to find out how the disease is evolving and the influence the different forms of treatment are having on it, both in the experimental phase and in the usual monitoring they are subjected to. Method. We review the different scales that are used to evaluate the distinct symptomatic and functional aspects of MS and the repercussions these have on the extent of disability displayed in the patient's social and personal life. Although in recent years, the EDSS has been an essential, irreplaceable scale in MS, other instruments of measurement that complement it have also begun to appear. The fatigue, cognitive function and quality of life scales are being used more and more frequently. The Multiple Sclerosis Functional Composite is an instrument that is used more and more frequently in MS and has proved to be highly sensitive in the evaluation of very important clinical trials. Conclusions. The lack of correlation between the distinct scales corroborates the fact that they measure complementary aspects of MS. [REV NEUROL 2003; 36: 145-52]

Key words. Clinical evaluation. Cognitive impairment. EDSS. Fatigue. Multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Functional Composite. Scales.

INTRODUCCIÓN

Aunque la EDSS (del inglés, *Expanded Disability Status Scale*) todavía es una escala básica insustituible en la esclerosis múltiple (EM), en los últimos años han aparecido instrumentos de medida que la complementan. Las escalas de fatiga, de funciones cognitivas y de calidad de vida (CdV) se utilizan cada vez más. La escala múltiple compuesta (*Composite*) es un instrumento que se emplea cada vez más en la EM, y ha demostrado gran sensibilidad en la evaluación de ensayos clínicos de gran importancia. La falta de correlación entre las distintas escalas corrobora el hecho de que las diversas escalas miden aspectos complementarios de la EM. La EM es una enfermedad multifocal de evolución por brotes, al menos en el comienzo en más del 85% de los casos, y curso impredecible. La valoración de los defectos funcionales que produce es, por consiguiente, muy dificultosa, y la comparación de incapacidades de sistemas diferentes, como la disminución de la agudeza visual en relación con alteraciones motoras, sensitivas o cerebelosas, requiere una cuantificación que lógicamente es inexacta.

A pesar de la dificultad la valoración y cuantificación de las alteraciones que produce la EM, esta cuantificación es absolutamente imprescindible para poder comparar la evolución de los pacientes de forma objetiva y para realizar valoraciones clínicas del efecto de los tratamientos en la práctica diaria y también en ensayos clínicos controlados.

Es importante tener en cuenta tres conceptos distintos, en lo que a la afectación que produce la enfermedad se refiere:

- *Impairment* (deficiencia-falta de función): se refiere a deficiencia, déficit o alteración de la función del miembro, órgano o tejido (p. ej., amputación o parálisis de una pierna o pérdida de un ojo o atrofia del nervio óptico); no tiene relación con la 'capacidad fun-

cional', sino con los síntomas y los signos, con las lesiones o la disfunción del órgano. Un paciente puede puntuar con afectación de las escalas de deficiencia sin que necesariamente esto repercute para nada en su vida (p. ej., una alteración de un campo visual de un ojo o la presencia de una hiperreflexia con signo de Babinski).

- *Disability* (discapacidad, mejor que invalidez): es la repercusión del defecto funcional en el enfermo. Si existe ya un grado de afectación que impide que el paciente realice todas sus tareas con normalidad con relación al defecto funcional valorado, éste se puntúa como discapacitante (p. ej., limitación para caminar sin ayuda o dificultad o imposibilidad para leer o para vestirse); tiene que ver con la pérdida o limitación funcional (p. ej., para las actividades básicas de la vida diaria) resultante de la deficiencia.
- *Handicap* o desventaja social: es la consecuencia social de esta falta de función. Se refiere a las consecuencias de la discapacidad en el terreno social, laboral, de realizaciones personales, aficiones, etc.

La afectación invalidante que repercute en el paciente no necesariamente tiene que tener repercusiones en la vida sociolaboral del enfermo, y en ocasiones depende del tipo de trabajo desarrollado y el medio (país, raza, sociedad, etc.) en el que el paciente se desenvuelve. La repercusión del *handicap* en la CdV del paciente es mucho más directa que los dos niveles anteriores (incapacidad e invalidez).

Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1] ha propuesto una visión más positiva de la funcionalidad en la EM y sustituye los términos *disability* (discapacidad) y *handicap* (desventaja social) por los más positivos de actividad (*activity*) y participación (*participation*) (Fig. 1). Esta nueva clasificación se utiliza ya en ensayos clínicos que aparecerán en un futuro próximo.

Las escalas de las que disponemos miden aspectos distintos del deterioro neurológico producido por la enfermedad y de las consecuencias personales, familiares y sociales (Fig. 1).

ESCALAS DE DISCAPACIDAD (EDSS)

Las llamadas escalas de discapacidad deberían ser específicas de lo que se quiere medir (la discapacidad), pero a veces miden deficien-

Recibido: 08.07.02. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 25.09.02.

Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España.

Correspondencia: Dr. Guillermo Izquierdo. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Dr. Fedriani, 3. E-41009 Sevilla. Fax: +34 955 008 732. E-mail: ayuso@arrakis.es

© 2003, REVISTA DE NEUROLOGÍA

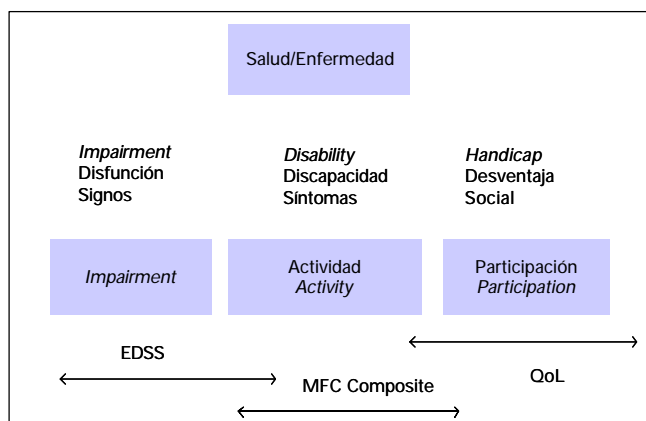


Figura 1. Consecuencias de la afectación neurológica y relación con las medidas utilizadas.

cia o *handicap*, o combinaciones de ambos. Esta especificidad es lo que le da validez relativa a la escala. Por otra parte, deben ser sensibles y, por lo tanto, modificarse cuando el paciente tiene una evolución clínica en uno u otro sentido. No deben sujetarse a variaciones en condiciones diferentes, ni realizarse por diferentes observadores. Conviene que sean, además, fáciles de aplicar y en condiciones diferentes, y que sean útiles en todas las fases de la enfermedad. Lo ideal es que puedan administrarse por personal no especializado, lo que, además, sirve para mantener un coste bajo [2].

Las primeras escalas de discapacidad se describieron con el objeto de determinar la historia natural de la enfermedad. Alexander [3], en 1951, creó una escala basada en la exploración neurológica ordinaria, en la que tenían más peso específico los datos de la exploración, aunque no tuvieran repercusión directa sobre la incapacidad, que los datos con mayor repercusión directa sobre ésta, como los de movilidad. Poco tiempo después, se publicó la escala de McAlpine y Compston [4], que, como la anterior, permitía sólo valorar evoluciones a muy largo plazo y para estudios epidemiológicos.

Aunque históricamente no es la primera escala utilizada en EM, la EDSS, que tuvo precedentes en la DSS y en los sistemas funcionales (SF) [5] del mismo autor, sí fue la primera en recibir un reconocimiento generalizado y universal, que ha permitido realizar estudios de tratamiento con medicamentos hoy en día aceptados como eficaces más allá de toda duda.

La DSS, introducida en 1955 por Kurtzke [6], pretendía recoger las afectaciones funcionales relevantes para caracterizar la incapacidad funcional y basarse en datos de exploración; sólo la función vesicoesfinteriana se obtenía por anamnesis.

La EDSS, en 1983, incluye, sobre los 10 puntos originales de la DSS, 0,5 puntos a partir de la DSS 1, lo que permitía una medida del empeoramiento mucho más ajustado que el de la DSS.

La EDSS basa la cuantificación en la afectación de ocho SF (visual, afectación de tronco cerebral, motor, sensitivo, cerebelo-vestibular, vesicoesfinteriano y sexual, mental y otros), pero se condiciona mucho por la capacidad de deambulación, que a su vez condiciona también las puntuaciones (Fig. 2). La escala EDSS es ordinal, lo que produce claras dificultades a la hora de comparar los cambios que se producen, ya que éstos no equivalen si se producen en intervalos distintos de la misma. Además, no se puede utilizar, aunque se haga a menudo, para comparaciones estadísticas paramétricas, lo que resta poder a los estudios que la utilizan como medida, y así se ha comprobado en los ensayos clínicos realizados con diferentes tratamientos inmunosupresores e inmunomoduladores.

La EDSS, en contra de lo que parece decir su nombre, es una

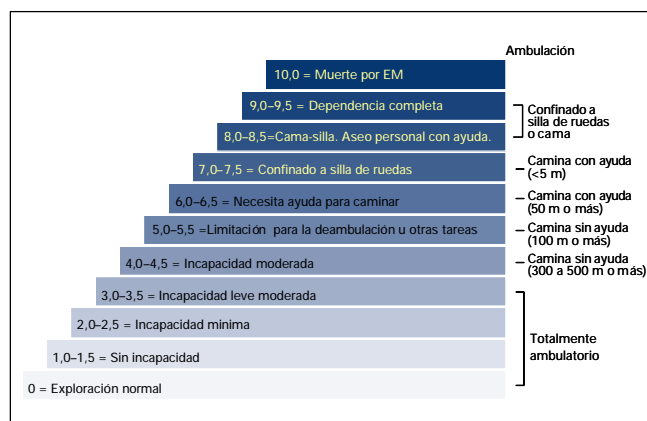


Figura 2. EDSS y su relación con la capacidad de ambulación (tomado de [6]).

escala de deficiencia (*impairment*) y no de discapacidad (*disability*), aunque es cierto que se ve muy influida—sobre todo, en la parte media de su intervalo de medida—por medidas de invalidez (ambulacion y alteraciones esfinterianas).

La variabilidad interobservador depende del entrenamiento de los exploradores, por lo que se necesita, antes de su utilización en estudios multicéntricos, un entrenamiento previo de los evaluadores que permita homogeneizar los resultados obtenidos.

Los resultados equívocos de muchos estudios con inmunosupresores y algunos de los realizados con inmunomoduladores, en relación con el seguimiento de la incapacidad con la utilización de la EDSS, ha puesto en cuestión la idoneidad de esta escala por la posibilidad de que se produzcan errores de tipo II. Por otra parte, la dificultad de encontrar alternativas ha hecho que últimamente se hayan introducido nuevas escalas.

En 1984, Sipe et al [7] propusieron una escala seminumérica que aparentemente cuantificaba la exploración neurológica en grupos de afectación desde la normalidad, a la que se le adjudica la función total al cero. La escala valora con 100 puntos la normalidad absoluta que proviene de la normalidad de las funciones cognitivas y psicopatológicas (10 puntos), motilidad ocular (21 puntos), pares bajos (cinco puntos), fuerza (20 puntos), reflejos osteotendinosos (8 puntos), reflejos cutaneoplantares (4 puntos), función sensitiva (12 puntos), función cerebelosa (10 puntos) y marcha y estabilidad (10 puntos). Las alteraciones esfinterianas y sexuales se descuentan de forma negativa de la cifra total. A pesar de parecer más precisa, la poca precisión de algunos términos, como moderado y grave, para cuantificar algunas alteraciones hace que su utilización no haya sido nunca capaz de reemplazar a la EDSS, aunque se ha utilizado en algunos ensayos clínicos para valorar la gravedad de un brote. Por ejemplo, si un brote disminuye la puntuación en más de 15 puntos, se consideraría grave. Esta escala se ha utilizado casi siempre en combinación con la EDSS, con correlaciones buenas y sin que parezca que la sensibilidad sea mayor; por lo tanto, su uso no parece imprescindible.

Otra escala cuantitativa que mejora algo la sensibilidad utilizada en ensayos clínicos es la propuesta por Tourtellotte et al [8] (QENF); sin embargo, su utilización requiere mucho tiempo y limita, por lo tanto, su utilidad.

El índice de ambulación propuesto por Hauser et al [9], y que aisladamente no se ha utilizado apenas, es una escala conceptualmente diferente, en la que se añaden conceptos como la fatiga o el tiempo en caminar 25 pies. Hoy en día, con la expansión de la utilización de la medida funcional compuesta (MFC), esta escala se incluye prácticamente dentro de la EDSS y del subtest de la MFC de los 25 pies.

Tabla. Protocolo neuropsicológico.

Esquema	Orden aplicación	M0	M12	M24	M36
Atención					
PASAT (forma A; 3 s)	6	×	×	×	×
Stroop test (nombre-color) (Tea)	7	×	×	×	×
Letter-Number Sequencing (III)	8	×	×	×	×
SDMT	9	×	×	×	×
Memoria					
CVLT II	5	A	Tavec	C	A
Evocación categorial (P, Anim, No E)	1	×	×	×	×
Memoria visual (PIEN)	4	×	×	×	×
FCSRT experimental	2	A	B	C	A
Funciones visuoespaciales					
Localización de punto (VOSP)	3	×	×	×	×
Funciones prefrontales					
PASAT (forma A; 3 s)	6	×	×	×	×
Stroop test (color-nombre)	7	×	×	×	×
Evocación categorial (P, Anim, No E)	1	×	×	×	×

Tiempo de realización: 35-45 minutos.

ALTERACIONES COGNITIVAS Y PSIQUIÁTRICAS

La función cognitiva se altera en al menos el 50% de los pacientes con EM, y según algunos estudios, a lo largo de la evolución de la enfermedad puede llegar al 64% en fases muy precoces de la misma si se utilizan pruebas suficientemente sensibles [10]. En general, las alteraciones cognitivas en la EM son menos graves que las producidas en otros procesos demenciales. Muchos pacientes no tendrán déficit cognitivos o serán mínimos; un pequeño porcentaje –menos del 10%– presentarán una demencia importante, que afectará a múltiples áreas cognitivas, mientras que otros pacientes presentarán déficit aislados en algunas áreas cognitivas [11, 12]. Las funciones cognitivas dispersas son aquellas que no se localizan estrictamente en una región cerebral única. Por ello, sus alteraciones no se observan en los casos de lesiones cerebrales focales, sino cuando la lesión es muy amplia y generalmente bilateral. Las funciones localizadas se presentan en un único hemisferio y muchas veces en una parte del mismo [13].

Sin embargo, éste es un tema que se tiene muy poco en cuenta, tanto en el seguimiento clínico de los pacientes como en los ensayos clínicos más importantes realizados hasta ahora, aunque los resultados de su utilización son muy prometedores, ya que se ha observado que son suficientemente sensibles para detectar variaciones en períodos cortos y pueden detectar el efecto de la medicación con inmunomoduladores.

La elección de los tests más sensibles y específicos para la evaluación de las alteraciones cognitivas en pacientes con EM es motivo de una gran controversia hoy en día y depende de los objetivos que se quieran conseguir; pero es importante señalar que cuanto más profundicemos en las diferentes funciones, la sensibi-

lidad de las alteraciones encontradas va a aumentar, pero la especificidad de los estudios va a disminuir y perderá en gran parte el interés de su utilización. Parece imprescindible buscar pruebas que se relacionen con las alteraciones que pueden achacarse a la EM y no a otras enfermedades concomitantes o a situaciones marginales.

El examen de las funciones superiores realizado durante la exploración neurológica habitual suele ser bastante insensible a un déficit cognitivo leve. Una valoración neuropsicológica exacta requiere, en general, de extensas pruebas neuropsicológicas, cuya administración puede llevar 2-6 horas y que precisan ser interpretadas por neuropsicólogos clínicos muy especializados. Además, los tests de cribado habituales, como el MMSE (del inglés, *Mini-Mental State Examination*), útiles para valorar las demencias ‘corticales’, como la enfermedad de Alzheimer (EA), son muy insensibles para los déficit cognitivos en la EM. Son muy escasas las baterías de cribado neuropsicológico elaboradas específicamente para la EM y, además, no se han validado al español. El instrumento de cribado breve (25 minutos) más utilizado en la EM es el desarrollado por Rao et al [14], conocido como BRB-N (del inglés, *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test in Multiple Sclerosis*). Este test, ampliamente utilizado en ensayos clínicos, ha proporcionado una sensibilidad y una especificidad significativamente mejoradas respecto al MMSE [15].

En los pacientes en los que el cribado neuropsicológico haya demostrado la existencia de alteraciones, se precisará un examen de las áreas cognitivas específicas afectadas. De hecho, el empleo de distintas pruebas, no equivalentes, para las mismas funciones es responsable de que los datos resulten contradictorios y de difícil comparación e interpretación.

Aunque lo ideal sería conseguir un test que evaluara todas las alteraciones cognitivas, este test ideal no existe y la combinación de un número mayor o menor de subtests parece por ahora imprescindible. En los últimos años se han buscado, utilizado y normalizado baterías que permiten una evaluación suficientemente sensible y específica que no precisan mucho tiempo [16]. Debería probablemente existir una propuesta de batería neuropsicológica para el estudio de los déficit cognitivos específicos en la EM y, ante su ausencia, desde nuestra unidad, la división de Neuropsicología (Duque) ha propuesto una que se valida en la actualidad, tanto en cortes transversales como longitudinales (Tabla). Esta batería tiene en cuenta la evaluación de las funciones más específicamente alteradas en la EM, así como factores para su evaluación como el efecto aprendizaje, e incluye el PASAT, un test que forma parte de la escala funcional compuesta (*Composite*) y que se comentará más adelante.

La EM se acompaña de alteraciones psiquiátricas que aumentan la morbilidad y disminuyen la capacidad funcional, al tiempo que afectan a la CdV. Estas alteraciones se producen no sólo por la reacción natural a la enfermedad de base, sino por daños focales que producen alteraciones psiquiátricas y por efectos adversos de la medicación utilizada. En muchas ocasiones estos factores, además, se imbrican y son muy difíciles de separar.

Las afectaciones del humor se definen y cuantifican únicamente en función de términos de comportamiento, y la escala más utilizada es el DSM-IV (del inglés, *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders*, 4 ed) [17].

La mayoría de los pacientes con EM padecen un cuadro depresivo de origen múltiple y, en general, se utilizan escalas más sencillas como el test de Beck et al [18], un cuestionario que los propios pacientes cumplimentan, de muy fácil utilización e interpretación. Una alternativa a éste es la escala del Centro para el Estudio Epidemiológico de la Depresión (CES-D) [19].

FATIGA Y FATIGABILIDAD

La fatiga es la sensación subjetiva de cansancio o de falta de energía secundaria o no a un esfuerzo, que presentan la mayoría de los enfermos durante su evolución, sea cual sea el tipo de EM, y que puede llegar a ser muy discapacitante, con una prevalencia que varía entre el 60 y el 90%, según los autores [20,21].

Clásicamente, se citaba como síntoma de fase prodrómica o al inicio de la enfermedad, y se presentaba como síntoma único, o coincidía más frecuentemente con otra sintomatología; el paciente podía referirlo espontáneamente o al ser interrogado, y según la intensidad de la sintomatología existente puede llegar a limitar la vida laboral, social, e incluso cotidiana de muchos pacientes. Sigue un patrón horario predeterminado, con mayor afectación conforme avanza el día; suele empeorar con el ejercicio, con la exposición a altas temperaturas, con el estrés o con la depresión, y mejora con el descanso, con el sueño, con experiencias positivas o ciertas drogas, etc.

El mecanismo patológico que subyace a este síntoma no se conoce bien, pero probablemente es multifactorial: la afectación del sueño que produce una reparación incompleta, alteraciones de los niveles de melatonina, depresión, alto nivel de citocinas, afectación del sistema piramidal, cerebeloso o muscular, alteraciones endocrinometabólicas, etc.

Los primeros ensayos clínicos [22] que evaluaron la fatiga en pacientes con EM utilizaron medidas eminentemente visuales, en las que el sujeto escogía un número del 1 al 5 que reflejaba el grado de fatiga; éste, si bien es un buen método de aproximación cuantitativo, falla en medir el impacto de la fatiga en las funciones diarias y es vulnerable a respuestas impulsivas.

Paradójicamente, a pesar de su frecuencia, la fatiga no se contempla en la escala de valoración más utilizada hoy en día, la escala EDSS de Kurtzke. La evaluación de la fatiga es una tarea difícil, dada la subjetividad de este síntoma. Aunque se han elaborado y disponemos de diferentes escalas de medición, podemos decir que no existe unidad de criterios sobre el modo de calificarla y evaluarla. La evaluación de la fatiga es una tarea difícil, dada la subjetividad de este síntoma. Se han desarrollado diferentes escalas de medición que están disponibles, aunque ninguna se acepta de forma definitiva para su utilización en los ensayos clínicos, por lo que podemos decir que no existe unidad de criterios sobre el modo de calificarlas y evaluarlas.

Weinshenker et al [23], en el estudio sobre la eficacia de la pemolina, utilizaron la opinión subjetiva de los pacientes como criterio cuantificador: ordenaba señalar un nivel al inicio del estudio, y pedía al paciente que comparase su fatiga en relación con esa señal después de acabar el tratamiento. Krupp et al [24] elaboraron una escala de cuantificación de la gravedad de la fatiga mediante la realización de una serie de preguntas.

Entre las escalas más habitualmente utilizadas en ensayos clínicos y en el seguimiento de pacientes, están las siguientes:

- *Fatigue Severity Scale* (Krupp et al, 1989).
- *Fatigue Impact Scale* [25].
- *Multidimensional Assessment of Fatigue* [26].
- *Checklist of Individual Strength* [27].
- *Multidimensional Fatigue Inventory* [28].
- *Fatigue Assessment Instrument* [29].
- *Fatigue Scale* [30].
- *Fatigue Descriptive Scale* –versión en inglés de la escala descriptiva de fatiga, EDF– [31].
- *Profile of Mood States* [32].
- *Functional Assessment of Multiple Sclerosis* [33].
- *Short Form-36 of the Medical Outcome Survey* [34].

En España, Iriarte et al [35] propusieron, en 1993, una nueva escala para la evaluación de la fatiga que nos parece muy interesante, al evaluar los aspectos cualitativos de la misma y no sólo la gravedad. A esta escala la denominaron EDF; se tiene en cuenta la narración del síntoma –se distingue entre espontánea y reconocida tras cuestionarse el paciente sobre ella–, la descripción de la fatiga –se diferencia la astenia o sensación de cansancio incluso en reposo, la fatigabilidad o cansancio al realizar ejercicio, y el empeoramiento de los síntomas previos–, la periodicidad –se diferencia según se presentase menos de 15 días al mes, más de 15 días al mes, diariamente, o de forma permanente–, la limitación producida por la fatiga –se distingue la no producción de limitación, que ésta se limite al trabajo, se extienda a lo social o incluso al autocuidado–, y la existencia o no del fenómeno de Uhthoff. Su valor varía entre 0 y 17 puntos, y se obtienen dos letras (correspondiente a espontaneidad y modalidad), dos números (periodicidad y limitación) y la presencia del fenómeno de Uhthoff.

Se han propuesto otras escalas con mejor o peor resultado, como el test de ejercicio y parada espontáneo y tras animación por el examinador de Van der Ploeg [36], la medición de la velocidad de conducción central y el ejercicio aerobio, pero no parece que en este momento este tipo de escalas pueda suplir a las puramente clínicas.

CALIDAD DE VIDA

La OMS define la salud como el estado de bienestar físico, mental y social. La CdV sería la percepción individual y subjetiva del estado de salud con el impacto de la enfermedad y sus consecuencias, desde la perspectiva del propio paciente, que establece una ‘comparación’, de algún modo, entre cómo está y cómo desearía estar respecto a su estado de salud.

La obtención de datos sobre la CdV y el bienestar del paciente son cada vez más importantes y se consideran criterios adicionales de valoración a los criterios clínicos convencionales. Los instrumentos que miden la CdV son cuestionarios que evalúan los diferentes estados de salud. Desde el punto de vista metodológico, los instrumentos deben reunir una serie de criterios mínimos como en cualquier escala, es decir, facilidad de uso, validez, fiabilidad, sensibilidad e incluir al menos tres dimensiones: física, mental y social.

La medida de la CdV es útil en los ensayos clínicos, no sólo porque incorpora dimensiones que normalmente no se tienen en cuenta en las escalas de discapacidad, por ser consecuencia indirecta de éstas, sino que además permite incorporar en la evaluación conjunta los efectos adversos del tratamiento [37]. La investigación sobre CdV permite, además de identificar y evaluar problemas, evaluar prácticas clínicas y ponderar los resultados de los ensayos clínicos, así como analizar la relación entre el coste y la utilidad de los tratamientos, lo que permite tomar decisiones de gran interés y repercusión social en política sanitaria [38].

El instrumento de medida más adecuado para la CdV es el cuestionario, y las características de los cuestionarios se establecen bien gracias a la experiencia adquirida en numerosas enfermedades [39]. Se pueden utilizar cuestionarios genéricos, pero cada vez más en Neurología se tiende al empleo de cuestionarios específicos [40]. Se han realizado cuestionarios cuyos ítems se cuantifican antes y después de la aparición de la enfermedad, con el fin de ver el grado de afectación que ésta ha ocasionado y que tiene en cuenta situaciones fundamentales en la vida de todas las personas, y por lo tanto, también de los pacientes con EM. Las más frecuentemente incluidas son:

- Estado civil.
- Situación profesional.
- Situación emocional.
- Relaciones sociales.
- Demanda ayuda externa o familiar.
- Ayuda económica.

Los cuestionarios más utilizados en la EM son los derivados del cuestionario SF-36, que incluye todos los ítems mencionados [41] y que se ha validado para la EM [42]. Otra es la DIP (del inglés, *Disability and Impact Profile*) [43]. En general, las escalas de CdV han demostrado claramente su consistencia y fiabilidad [44], y, en menor medida, su sensibilidad y especificidad. Una de las más utilizadas, especialmente en nuestro país, es la escala FAMS [45] (del inglés, *Functional Assessment of Multiple Sclerosis*), que tiene la ventaja de haber sido adaptada a nuestro medio por un grupo de neurólogos españoles [46].

La falta de buena correlación entre las variables clínicas y las de RM hace que ninguna de ellas sirva como marcador único o criterio de referencia de la enfermedad. La CdV de los pacientes con EM depende de la pérdida de capacidades, la percepción de la situación funcional del propio paciente y de la pérdida de oportunidades sociales en relación con la enfermedad o sus tratamientos [47].

El concepto de CdV relacionado con la enfermedad ha de separarse del concepto más general de CdV, y uno de los indicadores que puede resultar más útil para ello, en el ámbito de la enfermedad, es el concepto de año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganados a la enfermedad. El AVAC es una unidad que integra la cantidad de vida y la CdV relacionada con la enfermedad.

Otra escala que se empieza a utilizar últimamente para evaluar la relación coste-beneficio es el EuroQuol, del que no disponemos todavía de muchos datos respecto a pacientes con EM, aunque sí en otras enfermedades [48].

Una ventaja del empleo de las escalas de CdV es que son fáciles y baratas de utilizar, al realizarlas generalmente el propio paciente; pero el aspecto negativo es la falta de correlación con la situación funcional, que es la objetivada por el neurólogo [49]. Por otra parte, es posible encontrar correlaciones con medidas más objetivas, como la atrofia cerebral medida en RM [50].

Es cierto que las medidas de CdV, por otra parte, nos dan una respuesta poco exacta de la situación de los pacientes, pero responde fielmente a lo que los pacientes demandan o lo que es equivalente a su CdV. Sin embargo, no hay que olvidar que es mejor esta respuesta inexacta a una pregunta claramente relacionada con el interés del paciente, que respuestas más exactas y matemáticamente más correctas que contestan preguntas mucho menos claras y pertinentes, y así lo reconocen los propios profesionales de la estadística [51].

MEDIDA FUNCIONAL COMPUESTA

La EDSS de Kurtzke se basa en el examen neurológico, realizado por un neurólogo, de ocho SF. Esta escala tiene ventajas y desventajas ya conocidas desde hace tiempo, y que hemos comentado. Las desventajas tienen su origen en el carácter ordinal no cuantitativo de la escala, con diferentes sensibilidades en cada tramo de medida. Otras escalas de menor difusión tampoco parecen resolver estos problemas.

Al analizar las dificultades de utilización de la escala EDSS, algunos expertos pensaron que se necesitaban alternativas a las medidas utilizadas en ese momento, de manera que en febrero de 1984, la Sociedad Americana de EM celebró, en Charleston (Ca-

rolina del Sur), un taller titulado *Outcomes assessment in Multiple Sclerosis Clinical Trials: a critical analysis*, para revisar las escalas de discapacidad, medidas de laboratorio y radiológicas utilizadas en los ensayos clínicos de EM. Estos especialistas llegaron a la conclusión de la necesidad de obtener una nueva forma de medida de discapacidad con las siguientes características [52]:

- a) Multidimensionalidad, para no olvidar ninguno de los aspectos clínicos más relevantes de esta enfermedad.
- b) No redundancia, es decir, que cada una de las dimensiones evaluadas sea relativamente independiente de las otras en su curso evolutivo.
- c) Una de las dimensiones incluidas tendría que ser la función cognitiva, que tanta importancia tiene en el grado de discapacidad, pero que, al mismo tiempo, por ser la más difícil de evaluar, había sido la dimensión más olvidada y con menos peso en la puntuación total de las escalas de incapacidad clásicas como la EDSS.

Consecuencia directa de esta reunión fue la creación de un grupo de trabajo (*NMSS Clinical Outcomes Assessment Task Force*), bajo los auspicios del *NMSS Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in MS* para el estudio de nuevas alternativas y para poner a punto estas recomendaciones [53].

En esa reunión, en primer lugar, se revisaron y reelaboraron las recomendaciones propuestas en Charleston, y se prestó especial atención en identificar medidas que fueran sensibles a los cambios y predictivas de cambios clínicos debidos a la EM. Posteriormente, elaboraron una lista de las cuatro principales dimensiones clínicas de la EM que deberían cuantificarse en la escala (función cognitiva, visual, movilidad de MMSS y de MMII). Para identificar las principales medidas que cuantificaran estas dimensiones clínicas y evaluar sus características, se estudiaron los grupos placebo de nueve ensayos clínicos y seis estudios de historia natural de la EM en los que participaron los investigadores.

Las variables elegidas para analizarse debían: 1. Figurar al menos en dos bases de datos, y 2. Tener dos registros consecutivos separados por un año. Las 19 variables halladas se analizaron según su fiabilidad—de acuerdo con informes bibliográficos—, su correlación con las dimensiones estudiadas y su capacidad de mostrar cambios en un período corto (un año); se identificaron un total de ocho medidas prometedoras, entre las cuales, desdichadamente, no había ninguna que cuantificara la función visual, al no ser suficientemente sensible al cambio en un año.

Al aparecer, sólo en cuatro bases de datos se emplearon diferentes estrategias para incrementar el tamaño de la muestra, y se eligieron finalmente tres medidas como las de primera elección para esta escala, al ser las que mayor correlación presentaban con la EDSS: 25 pasos, nueve palitos, PASAT versión 3 minutos [54-56].

La prueba de los 25 pasos (25p) nos cuantifica la funcionalidad de los MMII. Al paciente se le indica que ande hasta una marca situada a 25 pasos (7,625 metros) tan rápidamente como pueda, pero de forma segura, lo que hay que recalcarle en cada intento. Se hace dos veces, y se permite el uso de ayudas para andar. Se toma nota del tiempo en segundos y décimas que tarda en andar estos metros.

La prueba de los nueve palitos (9HPT) nos medirá la función de los MMSS. Se le enseña al enfermo que debe introducir nueve palitos, uno a uno, en los agujeros del dispositivo, y después retirarlos también uno a uno. Se realizará dos veces con la mano dominante y dos con la no dominante. La variable a cuantificar es el tiempo (en segundos y décimas) que tarda en introducir y luego retirar los nueve palitos.

El PASAT mide la atención, velocidad de procesamiento y el cálculo. El paciente escuchará un número de una cinta cada tres segundos durante tres minutos, y deberá sumar cada nuevo número al inmediatamente anterior. Se cuantificará el número de aciertos sobre 60 posibles.

Debido a que cada dimensión se cuantifica con diferentes variables, se calcula el índice Z de cada una de ellas para poder sumarlas, y se utiliza para ello las medias y las desviaciones estándar de la base de datos de los enfermos de EM anteriormente mencionadas.

La fórmula de la MFC es:

$$MFC = (Z \text{ brazos} + Z \text{ pies} + Z \text{ PASAT}) / 3$$

donde: $Z \text{ brazos} = [1 / (\text{media } 9\text{HPT}) - 0,0439] / 0,0101$; $Z \text{ pies} = -(\text{media } 25\text{p} - 9,5353) / 11,4058$; y $Z \text{ PASAT} = (\text{aciertos} - 45,0311) / 12,0771$.

Nótese que se utilizan las medias de los dos intentos de 25p y de los cuatro intentos de la 9HPT. Para que las tres medidas tengan la misma dirección –es decir, que el aumento numérico coincida con un mejor estado funcional–, se cambió el signo en el caso de los 25p y se invirtió el resultado en el de los 9HPT.

Los cálculos de las Z se pueden hacer con las medias y DE de cualquier población de referencia (p. ej., enfermos de un ensayo clínico en particular), incluidos controles sanos. También se puede utilizar en un grupo de pacientes como control las medidas basales de los pacientes. Aunque el valor absoluto de la Z varía según la población utilizada de referencia, la significación estadística del total se mantiene inalterable [57,58].

Análisis de la medida funcional compuesta.

Correlaciones, validez y fiabilidad

Kalkers et al [59] examinaron en un trabajo los valores de cada una de las partes de la MFC en relación con el curso de la EM en un grupo de 240 pacientes. En la 25p los pacientes con EM PP necesitaban más tiempo que los enfermos con EM RR o EM SP para cubrir la distancia. En la de los 9HPT, los pacientes con EM SP y PP tardaban igual tiempo en completar la prueba en comparación con el menor tiempo de las formas RR. Algo similar ocurre con el PASAT en la versión de 3 minutos.

Cutter et al [55] desglosaron los resultados de cada prueba en relación con su nivel de discapacidad, según la base de datos que el grupo de trabajo elaboró. En la 25p hay una limitada variación y poco cambio para valores de la EDSS bajos, pero la diferencia aumenta con una $EDSS > 5,5$ para 9HPT. Finalmente, el PASAT (versión 3 minutos) tiene una distribución bastante independiente de los valores de la EDSS, aunque se puede advertir una tendencia a la disminución de respuestas correctas con el incremento de la discapacidad.

Si establecemos correlaciones entre los diferentes componentes de la MFC y la puntuación total, advertiremos que los tres componentes de la MFC son relativamente independientes entre sí ($p < 0,4$) y se confirma la naturaleza multidimensional de esta escala. Por el contrario, sí existe una cierta correlación entre la Z total y los componentes individuales ($p = 0,6$ y $0,8$), lo que indica que el

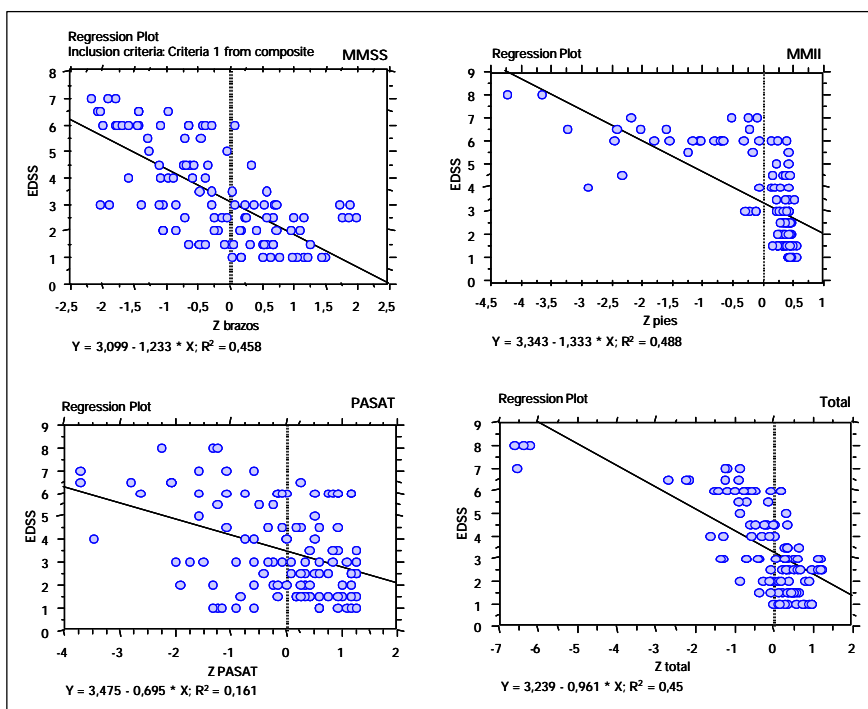


Figura 3. Correlaciones entre la EDSS y los diferentes componentes de la medida funcional compuesta.

MFC mide de forma equilibrada y no redundante el impacto de la EM en las diversas dimensiones clínicas de la EM.

La EDSS se correlaciona fundamentalmente con la Z pies ($r = -0,52$) y, en menor medida, con las dos restantes ($r = -0,33$ y $-0,23$). Esto se debe a las características intrínsecas de la EDSS, ya que a partir de 7 la ambulación no se puede relacionar, al ser nula. Existe una moderada correlación entre la EDSS y la Z total de la MFC ($r = 0,47$), lo que sugiere que son escalas que tal vez midan cosas diferentes dentro del proceso patológico que supone esta compleja enfermedad.

En un estudio realizado en nuestra unidad en 60 pacientes con EM clínicamente definida con EDSS, que variaban entre 1 y 8, encontramos unas correlaciones muy similares a las descritas en el trabajo original: $r = 0,45$ para la prueba global y $0,46$ y $0,49$ ($p < 0,01$) para MMII y MMSS, y sólo $0,16$ (NS) para el PASAT (Fig. 3). En nuestros pacientes encontramos una mejor correlación de la esperable en el 9HPT, pero se aprecia una falta de correlación en las medidas más bajas de la EDSS; queda patente la falta de correlación entre la EDSS y el PASAT.

La MFC es también sensible a los cambios en un intervalo de uno a dos años. La historia natural de la MFC en el grupo placebo nos indica que varía desde $Z = -0,04$ en la visita basal a $Z = -0,14$ en la de los dos años. Si correlacionamos este hecho con el cambio de la discapacidad en el período de uno a dos años podremos estudiar la validez concurrente –cambio de EDSS en el mismo período de un año– y la validez predictiva –cambio de EDSS en el siguiente año–. Los pacientes cuya MFC varía en al menos una DE durante el primer año tienen el doble de probabilidades de experimentar un empeoramiento mantenido de la EDSS durante ese mismo período, que aquellos cuya MFC no varía ($OR = 2,1$; $p < 0,0001$). Los pacientes que tuvieron un aumento de la MFC de al menos una DE el primer año y no hubo incremento de EDSS mantenido durante ese año, tienen más probabilidades que el resto de los pacientes de sufrirlo durante el segundo ($OR = 1,6$; $p < 0,0044$).

En un estudio longitudinal de un año de duración se ha demostrado la utilidad del MFC en 120 pacientes con todo tipo de EM [60]. En este estudio se confirma la mayor sensibilidad multidimensional del MFC y se hace hincapié en las distintas relaciones que los incrementos de la EDSS y de la MFC tienen en distintos momentos evolutivos de la enfermedad.

Por otra parte, creemos que será necesario en su momento utilizar comparaciones de la MFC con marcadores, no sólo clínicos sino paraclínicos, como la RM.

Para ello, Cohen et al [61] llevaron a cabo un estudio sobre 10 pacientes con EM SP (EDSS 3,5-6,5) a los que se le administró la MFC dos veces en tres sesiones separadas por un intervalo de dos semanas, las cinco primeras por personal no médico entrenado para ello y la sexta por el examinador. El objetivo era establecer la fiabilidad intere intraobservador, así como la posibilidad de ser administrada por personal no médico. La MFC demostró ser un instrumento que no necesita mucho tiempo y es fácil de utilizar, y no se tardan más de 15 minutos de media; hubo aprendizaje en las tres primeras sesiones y se normalizaron después los resultados; la fiabilidad intere intraobservador fueron muy altas (ICC= 0,96 y 0,98).

La MFC es una de las primeras escalas en cumplir todas las características para ser una escala clínica ideal y ya se ha validado. Sus principales ventajas son las de reflejar las tres principales dimensiones de la EM, dos de las cuales (MMSS y cognitiva) no eran adecuadamente evaluadas por las escalas tradicionales.

Otro punto fuerte es la objetividad, al eliminar cualquier posibilidad de interpretación subjetiva, y minimizar la variabilidad intra e interobservador. Un valor añadido es el hecho de que no precise personal especializado, y pueda realizarse por personal de enfermería o incluso auxiliares entrenados.

La flexibilidad de la MFC es una importante baza a su favor y

le permite variar la población de referencia, que puede ser incluso la propia del ensayo en seguimiento. Finalmente, la MFC tiene la ventaja de poder añadir nuevas dimensiones de forma fácil, a medida que se incorporen nuevas escalas suficientemente específicas y sensibles. A medida que se conozca más esta escala, su utilidad será mayor, ya que esta falta de conocimiento general es su punto más débil en la actualidad.

La MFC ya se ha utilizado con éxito en varios estudios de seguimiento. En un estudio prospectivo de pacientes con EM RR tratados con Avonex (interferón beta 1a semanal por vía intramuscular) durante el ensayo clínico pivotal de Jacobs et al [62], se demostró que la agravación de la atrofia en pacientes con EM que se produce a los 6 y 8 años de evolución se relaciona con la puntuación en la MFC basal y con la agravación que se producía en esta misma escala los dos primeros años. La correlación fue mayor para la MFC que para la EDSS. Durante el seguimiento, la MFC se correlacionó bien con la opinión de los pacientes acerca de su situación y con las escalas de CdV [63].

La MFC se ha utilizado con éxito en el estudio de la eficacia del tratamiento con Avonex en las formas secundarias progresivas de EM, donde ha sido capaz de detectar una menor progresión de la incapacidad en el grupo de tratamiento con interferón beta 1a, en comparación con el grupo placebo, y el índice z más sensible es el correspondiente al 9HPT [64].

La utilización de la MFC de forma independiente no es suficiente para reflejar todo el espectro de consecuencias negativas que inciden en la EM. El uso de la EDSS y la MFC con una escala de CdV puede ser un instrumento de medida más adecuado. En este momento nos enfrentamos a una labor muy importante, la de buscar el significado real de cada grupo de escalas y su correlación con medidas más objetivas, como la RM, en todas sus variedades, y el estudio de LCR.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. ICDH-2. International Classification of Impairments, Activities and Participation. A Manual of Dimensions of Disablement and Functioning. WHO; 1997.
- Weinshenker BG. Clinical outcome measures for multiple sclerosis. In Goodkin ED, Rudick RA, eds. Multiple sclerosis. London: SpringerVerlag; 1996. p. 105-22.
- Alexander A. New concept of critical steps in course of chronic disabling neurologic disease in evaluation of therapeutical response. Arch Neurol Psychiatry 1951; 66: 253-71.
- McAlpine D, Compston N. Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. QJ Med 1952; 21: 135-7.
- Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in Multiple Sclerosis. Neurology 1955; 5: 580-3.
- Kurtzke JF. Rating Neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33: 1444-52.
- Sipe JC, Knobbler VRL, Braheny SL, Rice GPA, Panitch HS, Oldstone MBA. A neurological rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis. Neurology 1984; 34: 1368-72.
- Tourtellotte WW, Haerer AS, Simpson JF, Kuzman JV, Sikorski J. Quantitative clinical neurological testing: I. A study of a battery of tests designed to evaluate in part the neurological function of patients with multiple sclerosis and its use in therapeutical trials. Ann Natl Acad Sci U S A 1965; 122: 480-505.
- Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized three-arms study of high dose intravenous cyclophosphamide plasma exchange, and ACTH. N Engl J Med 1983; 308: 173-80.
- Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Collaborative Research Group. Ann Neurol 2000; 48: 885-92.
- Rao SM, Hammeke TA, McQuillen MP, Khatri BO, Lloyd D. Memory disturbance in chronic progressive in multiple sclerosis. Arch Neurol 1984; 41: 625-31.
- Rao SM, Reingold SC, Ron MA, LyonCaen O, Comi G. Workshop on neurobehavioral disorders in multiple sclerosis. Diagnosis, underlying disease, natural history, and therapeutic intervention. Arch Neurol 1993; 50: 658-62.
- García-Moreno JM, Duque P, Izquierdo G. Trastornos neuropsiquiátricos en la esclerosis múltiple. Rev Neurol 2001; 33: 555-60.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns and prediction. Neurology 1991; 41: 685-91.
- Beatty WW, Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis: an evaluation of the MiniMental State Examination. Arch Neurol 1990; 47: 297-301.
- Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, Ader HJ, Pfenning L, Lindeboom J, et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. Mult Scler 2001; 7: 263-7.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4ed. Washington DC: The American Psychiatric Association; 1994.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psych 1961; 4: 561-71.
- Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Beutler L, Gatto N, Langan MK. Identification of Beck Depression Inventory items related to multiple sclerosis. J Behav Med 1997; 20: 407-14.
- Colosimo C. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. Acta Neurol Scand 1955; 92: 353-5.
- Krupp LB, Álvarez LA, LaRocca NG, Scheimberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. Arch Neurol 1988; 45: 435-7.
- Murray TS. Amantadine therapy for fatigue in Multiple Sclerosis. J Neurol Sci 1985; 12: 251-4.
- Weinshenker BG, Penman M, Bass B, Ebers GC, Rice GP. A double blind randomised crossover trial of Pemoline in fatigue associated with MS. Neurology 1992; 42: 1468-71.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol 1989; 46: 1121-3.
- Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. Can J Neural Sci 1994; 21: 9-14.
- Belza BL, Henke CJ, Yelin EH, Epstein WV, Gilliss CL. Correlates of fatigue in older women with rheumatoid arthritis. Nursing Res 1993; 42: 93-9.

27. Vercoulen J, Hommes OR, Swanink C, Jongen P, Fennis J, Galama J, et al. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis: A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Neurol* 1996; 53: 642-9.
28. Schwartz J, Jandorf L, Krupp LB. The measurement of fatigue: a new scale. *J Psychosom Res* 1993; 37: 753-62.
29. Smets EMA, Garssen B, Bonke B, De Haes JCJM. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995; 39: 315-25.
30. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993; 37: 147-53.
31. Iriarte J, Katsamakis G, De Castro P. The fatigue descriptive scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5: 10-6.
32. McNair DM, Lorr M, Droppleman LF. Profile of Mood States (POMS). San Diego: Educational and Industrial Testing Service; 1992.
33. Cella DF, Dineen K, Arason B, Reder A, Webster KA, Karabatsos G, et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis (FAMS); quality of life instrument. *Neurology* 1996; 47: 129-39.
34. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual. Boston, MA: The Health Institute. New England Medical Center; 1994.
35. Iriarte J, Subira ML, Castro P. Modalities of fatigue in MS: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler* 2000; 6: 124-30.
36. van der Ploeg RJ, Oosterhuis HJ. The make/brake test as a diagnostic tool in functional weakness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 248-51.
37. Freeman JA, Hobart JC, Thompson AJ. Does adding MS-specific items to a generic measure (the SF-36) improve measurement? *Neurology* 2001; 10: 68-74.
38. Martínez-Martín P. Esclerosis múltiple y calidad de vida. *Rev Neurol* 2001; 32: 732-3.
39. De Castro P. Calidad de vida y esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2000; 30: 1228-9.
40. Martínez-Martín P. Calidad de vida y enfermedad de Parkinson. *Neurología* 1999; 14: 164-71.
41. Garratt AM, Ruta DA, Abdalla MI, Buckingham JK, Russell IT. The SF-36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? *Br Med J* 1993; 306: 1440-4.
42. Brazier JE, Harper R, Jones NMB, O' Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *Br Med J* 1992; 305: 160-4.
43. Lankhorst GJ, Jelles F, Smits RCF, Polman CH, Kuik DJ, Pfenning L, et al. Quality of life in multiple sclerosis: the disability and impact profile (DIP). *J Neurol* 1996; 243: 469-74.
44. Dorman P, Slattery J, Farrell B, Dennis M, Sandercock P. Qualitative comparison of the reliability of health status assessments with the EuroQol and SF-36 questionnaires after stroke. *United Kingdom Collaborators in the International Stroke Trial. Stroke* 1998; 29: 63-8.
45. Cella DF, Dineen K, Arason B, Reder A, Webster KA, Karabatsos G, et al. Validation of the functional assessment of Multiple Sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 1996; 47: 129-39.
46. Rivera-Navarro J, Benito-León J, Morales-González JM. Searching for more specific dimensions for the measurement of quality of life in multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2001; 32: 705-13.
47. Patrick DL, Erickson P. Health state and health policy: Quality of life in health care evaluation and resource allocation. New York: Oxford University Press; 1993.
48. Cook TA, O'Regan M, Gallard RB. Quality of life following percutaneous transluminal angioplasty for claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 191-4.
49. Rothwell PM, McDowell Z, Wong CK, Dorman PJ. Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis. *Br Med J* 1997; 314: 1580-3.
50. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life and its relationship to brain lesions and atrophy on magnetic resonance images in 60 patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2000; 57: 1485-91.
51. Tukey JW. *Statistics*. Ann Math Statistics 1962; 33: 13-4.
52. Whitaker JN, McFarland HF, Rudge P, Reingold SC. Outcomes assessment in Multiple Sclerosis Clinical Trials: a critical analysis. *Mult Scler* 1995; 1: 37-47.
53. Rudick R, Antel J, Confavreux C, Cutter G, Ellison G, Fischer J, et al. Clinical Outcomes assessment in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 40: 469-79.
54. Rudick R, Antel J, Confavreux C, Cutter G, Ellison G, Fischer J, et al. Recommendation from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann Neurol* 1997; 42: 379-82.
55. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999; 122: 871-82.
56. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. Mult Scler* 1999; 5: 244-50.
57. Fischer JS, Jak AJ, Kniker JE, Rudick RA, Cutter GC. Administration and scoring manual of the Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC). New York: Demos; 1999.
58. Viñuela F, Ruiz-Peña JL, Izquierdo G. Medida funcional compuesta para la esclerosis múltiple. Sevilla: Médica Digital; 2001.
59. Kalkers NF, de Groot V, Lazeron RH, Killestein J, Ader HJ, Barkhof F, et al. MS functional composite: relation to disease phenotype and disability strata. *Neurology* 2000; 54: 1233-9.
60. Hoogevorst ELJ, Kalkers NF, Uitdehaag BMJ, Polman CH. A study validating changes in the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Arch Neurol* 2002; 69: 113-6.
61. Cohen JA, Fischer JS, Bolibrush DM, Jak AJ, Kniker JE, Mertz LA, et al. Intrarater and interrater reliability of the MS functional composite outcome measure. *Neurology* 2000; 54: 802-6.
62. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94.
63. Rudick RA, Cutter G, Baier M, Fisher E, Dougherty D, Weinstock-Guttman B, et al. Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite to predict disability in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56: 1324-30.
64. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Jak AJ, et al. Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. *Arch Neurol* 2001; 58: 961-7.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE: CUANTIFICACIÓN MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE ESCALAS

Resumen. Introducción. La evaluación clínica es imprescindible en la esclerosis múltiple (EM), para valorar cuantitativamente el grado de afectación, que a su vez se necesita para conocer la evolución de la enfermedad y la influencia que sobre ella tienen los distintos tratamientos, tanto en fase experimental como en el seguimiento evolutivo habitual de los mismos. Desarrollo. Revisamos las distintas escalas que se utilizan para valorar los diferentes aspectos sintomáticos y funcionales de la EM y sobre la repercusión que éstos producen sobre la discapacidad en el entorno personal y social. Aunque la EDSS todavía es una escala básica insustituible en la EM en los últimos años, han aparecido instrumentos de medida que la complementan. Las escalas de fatiga, funciones cognitivas calidad de vida, se utilizan cada vez más. La escala múltiple compuesta (Composite) es un instrumento cada vez más utilizado en EM, y ha demostrado gran sensibilidad en la evaluación de ensayos clínicos de gran importancia. Conclusiones. La falta de correlación entre las distintas escalas corrobora el hecho de que las diferentes escalas miden aspectos complementarios de la EM. [REV NEUROL 2003; 36: 145-52]

Palabras clave. Deterioro cognitivo. EDSS. Escala funcional compuesta. Escalas. Esclerosis múltiple. Evaluación clínica. Fatiga.

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA: QUANTIFICAÇÃO PELA UTILIZAÇÃO DE ESCALAS

Resumo. Introdução. A avaliação clínica é imprescindível na esclerose múltipla (EM), para avaliar quantitativamente o grau de envolvimento, que por sua vez é necessário para conhecer a evolução da doença e a influência que os distintos tratamentos têm sobre a mesma, tanto em fase experimental, como no seguimento evolutivo habitual dos mesmos. Desenvolvimento. Revisamos as distintas escalas que se utilizam para avaliar os diferentes aspectos sintomáticos e funcionais da EM e a repercussão destes sobre a incapacidade no meio pessoal e social. Embora a EDSS ainda seja uma escala básica insubstituível na EM nos últimos anos, apareceram instrumentos de medida que a complementam. As escalas de fadiga, funções cognitivas, qualidade de vida, são cada vez mais utilizadas. A escala múltipla composta (Composite) é um instrumento cada vez mais utilizado na EM, tendo demonstrado grande sensibilidade na avaliação de ensaios clínicos de grande importância. Conclusões. A falta de correlação entre as escalas distintas corrobora o facto de que as diferentes escalas medem aspectos complementares da EM. [REV NEUROL 2003; 36: 145-52]

Palavras chave. Avaliação clínica. Deterioração cognitiva. EDSS. Escala funcional composta. Escalas. Esclerose múltipla. Fadiga.