

CAPÍTULO 13

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE MEDIANTE ESCALAS DE VALORACIÓN DE DISCAPACIDAD.

CAMILO ARRIAGADA R., JORGE NOGALES-GAETE y JACQUELINE SHERPENISSE I.

Así como se definieron los criterios diagnósticos en Esclerosis Múltiple (EM) para propósitos epidemiológicos y para evaluación de ensayos terapéuticos^{62, 65, 67}, estas necesidades promovieron el desarrollo, pionero en neurología, de escalas de valoración de la enfermedad. La proposición más exitosa al respecto ha sido la de Kurtzke³², formulada en 1955 como escala de estado de discapacidad (disability status scale -DSS), complementada en 1961³⁶ con pautas de evaluación para 8 sistemas funcionales y finalmente reactualizada en 1983³⁷ como escala ampliada de estado de discapacidad (expanded disability status scale-EDSS). Consta de una escala global y de siete componentes que se refieren a los sistemas funcionales (SF) piramidal, cerebeloso, sensitivo, de tronco cerebral, visual, psíquicos, de función esfinteriana y a un octavo componente virtual de "otros sistemas".

La escala global de discapacidad abarcaba inicialmente 11 niveles, desde cero a 10 y en 1983 se agregaron 9 escalones intermedios entre 1 y 10. El nivel de la escala global crece en paralelo con el de los sistemas funcionales, hasta el nivel 4. Desde el nivel 4.5 la valoración está determinada fundamentalmente por la capacidad de marcha, la que se mide por la distancia máxima (D_{max}), por la necesidad de apoyo y por ciertos hitos funcionales, ya que con frecuencia ocurre que el compromiso simultáneo de varios sistemas menoscaba

los rendimientos atribuibles a estructuras piramidales y cerebelosas, así como la capacidad de marcha y la validez general. Por eso el deterioro funcional puede manifestarse sin un aumento proporcional en los puntajes (suma de puntos) de esos sistemas funcionales.

El tema de las pautas de valoración y en particular de la escala de Kurtzke ha sido controversial⁸¹. Más adelante se enumeran las críticas que se le han formulado, pero la más significativa es la variabilidad entre diversos examinadores. Noseworthy^{55, 57} y Amato^{2, 3} destacan un grado de concordancia de 0.6, enfatizándose^{17, 18, 24, 60, 61} que la discrepancia es mayor en los grados bajos de la escala. Kurtzke³⁴ ha advertido la necesidad de evitar tanto los preciosismos semiológicos como la formulación de alteración de sistema sin suficiente fundamento. Paty y Ebers⁶⁰ comentan que la evaluación de la enfermedad con examen neurológico codificado tiene aún mayor variabilidad entre examinadores que la escala de Kurtzke. La cuestionable sensibilidad y la variabilidad interobservadores de la escala de Kurtzke^{2, 3, 24, 55, 57, 60, 61, 68} se ha enfrentado pragmáticamente, haciendo necesario que en muchos ensayos terapéuticos se requieran cambios en 2 escalones (un punto completo) para estimar que ha habido una modificación.

Las otras objeciones, algo desmedidas en ocasiones en nuestra opinión, que se le han hecho a esta escala representadas o

resumidas por Colville⁹, Noseworthy^{56, 57}, Paty⁶⁰ y Weinshenker⁷⁶ son las siguientes:

1) No es una escala lineal, aunque sí lo son algunos de sus componentes.

2) Sobrevalora lo piramidal y cerebeloso (coordinación motora), que en la práctica son los mayores determinantes de discapacidad, al punto que un resultado de la cuantificación de niveles (puntuación o score) motor o cerebeloso bajo a los 5 años predice buena evolución^{17, 34, 47, 57, 60, 73, 80}. De los pacientes con EDSS bajo 2, el 80% no tienen alteraciones cerebelosas o piramidales significativas³⁴.

3) Las alteraciones sensitivas (sens) reciben puntuación confusa y no se destacan suficientemente las alteraciones cinestésicas (sens 2, 3 ó 4), cuya topografía en los grados severos se supone en 3 o 4 extremidades, lo que condiciona la posibilidad de ataxia sensorial. Kurtzke^{35, 38} replica que normalmente severidad y difusión van juntas y que las pequeñas desviaciones del esquema requieren criterio clínico del evaluador. Agrega además, que en la práctica las pruebas de metría a ojos cerrados y ojos abiertos sugieren que los defectos atáxicos son probablemente cerebelosos, sin desconocer la frecuente asociación de componentes propioceptivos, no siempre evidenciables al movilizar ortejos y dedos.

4) Relaciona simple o ingenuamente la discapacidad con la severidad de los signos. Se afirma que no se consideran rendimientos incongruentes con el estado físico por la fatigabilidad o intolerancia al esfuerzo, en circunstancias que la evaluación de la distancia máxima de marcha y de la necesidad de detenciones o apoyo la demuestra nítidamente. En todo caso, se alerta a los clínicos acerca de la necesidad de encuestar específicamente la capacidad de marcha y la tolerancia a la actividad.

5) Usa términos: leve, moderado o severo no definidos objetivamente y/o mez-

clados y se advierte que faltan grados intermedios en las diversas categorías, lo cual indujo precisamente a la expansión de la escala en 1983³⁵.

6) Considera factores como el uso de bastones y la capacidad laboral, que tienen otros determinantes. Por ej.: la capacidad laboral puede ser completa a pesar de estar en nivel 7 ó más cuando el paciente es empresario, ejecutivo o profesional calificado. Por el contrario, un individuo en nivel 3 puede estar incapacitado laboralmente por monoparesia braquial derecha y finalmente un paciente en nivel 4.5 ó 5 puede ser catalogado erróneamente en nivel 6 por usar bastón para prevenir accidentes o caídas. Kurtzke^{34, 35} y otros^{11, 17, 60} precisan al respecto, que no debe confundirse la necesidad forzosa de apoyos en la marcha con el uso electivo o voluntario de bastón en pacientes prudentes y temerosos de las caídas.

7) La escala da igual énfasis a un defecto motor o sensitivo en extremidades inferiores (EI) que en extremidades superiores (ES), a pesar de ser más invalidantes en estas últimas. Sin embargo, al analizar los patrones³⁴, se reconoce que las alteraciones en EI son las más frecuentes y por consiguiente que debe privilegiarse lo frecuente.

8) La escala de tronco cerebral parece una mezcla poco coherente de signos vestibulares, de compromiso de los nervios craneanos 3 - 4 - 6, 5 - 7 y de las alteraciones de pares bulbares. Kurtzke³⁶ destacaba, en 1961, que la mayoría de los sistemas funcionales solo evalúan las partes corporales por debajo de la cabeza y que las denominadas funciones del tronco cerebral cubren las alteraciones atribuibles a lesiones de los tractos supra e intersegmentales de los nervios 3 a 12, junto al compromiso de los núcleos o de las raíces de los respectivos nervios craneanos. Por eso, se incluyen en

este rubro a las parálisis pseudo bulbares y a la palabra escandida, junto a las alteraciones de las funciones de los nervios craneales considerados aisladamente.

9) No considera suficientemente la condición psíquica, tanto en los aspectos afectivos como cognitivos, los cuales pueden contribuir a agravar la discapacidad provocada por el compromiso de los otros sistemas funcionales.

10) Con alguna frecuencia, no resulta sensible para precisar el deterioro ó mejoría funcional y deben agregarse especificaciones relacionadas con el rendimiento funcional por segmentos, además de las actividades de la vida diaria.

No obstante los planteamientos anteriores, la conclusión final del análisis de la escala de Kurtzke por autoridades como Noseworthy^{55,57}, Hunter²⁹, Paty y Ebers⁶⁰ (la que por lo demás compartimos) es que la escala de Kurtzke tiene los méritos de ser familiar a los neurólogos, ser atingente, significativa y razonablemente sensible, en especial si hay adiestramiento y perseverancia en su uso. Por otra parte, la reconocida difusión de su uso la hace insoslayable si se desea formar grupos de trabajo, institucionales locales y/o cooperativos, para asumir la responsabilidad de monitorizar tratamientos, por lo demás onerosos^{10, 55, 57}.

Creemos que las virtudes y fortalezas de la escala de Kurtzke se descubren en la práctica, inclusive en su terminología aparentemente laxa para definir los defectos en los sistemas funcionales. A continuación exponemos la Escala ampliada de estado de discapacidad de Kurtzke³⁷, con algunas acotaciones nuestras que nos han facilitado su empleo cotidiano.

NIVEL 0.- Examen neurológico normal (todos los SF en 0).

NIVEL 1.- Signos neurológicos presentes pero sin alteración funcional.

Ejemplos: Reflejo plantar extensor (Babinski +), cutáneos abdominales -CAB- ausentes, reflejos osteotendinosos (ROT) exaltados, fenómeno de L'Hermitte, etc. Nivel 1: solo un SF grado 1, Nivel 1.5: dos o más SFs grado 1.

NIVEL 2.- Discapacidad mínima.

Uno o dos SF grado 2. Ejemplos: monoparesia leve, ataxia leve, alteración de parestesia en tres ó cuatro extremidades o de cinestesia en una ó dos. Nistagmus grado I uni o bidireccional.

Nivel 2: Un SF grado 2, otros en 0 ó 1, nivel 2.5: dos SFs grado 2, otros en 0 ó 1.

NIVEL 3.- Discapacidad moderada, pero con plena capacidad ambulatoria y laboral. Uno o dos SF grado 3 o varios en grado 2. Ejemplos: sistemas en grado 3: paraparesia o hemiparesia moderada, cuadriparesia leve, ataxia moderada, alteración tacto dolor moderada o alteración cinestésica en una o dos extremidades. Sistemas en grado 2: parestesia (percepción vibratoria) alterada en 3 ó 4 extremidades, nistagmus moderado o paresia ocular leve, visión en un ojo de 20/30 a 20/59, frecuencia o urgencia miccional. Nivel 3: un SF grado 3 o bien tres o cuatro en grado 2. Nivel 3.5: dos SFs en grado tres o cinco en grado dos.

NIVEL 4.- Discapacidad más que moderada, pero el paciente es autosuficiente y se mantiene ambulatorio y en pie o activo por 12 horas al día.

Un SF grado 4 ó varios en grado 3 y menos, menoscabando la capacidad del nivel anterior (3.5). Por definición el paciente no puede ser atáxico ni parético severo. Sistemas en grado 4 ejemplos: alteración tacto dolor en una o dos extremidades o disartria marcada. SFs en nivel 3: paraparesia o hemiparesia moderada, oftalmoparesia o ataxia acentuada. En el nivel 4, la plena capacidad ambulatoria implica caminar sin ayuda ni reposo 500 metros o más, ser capaz de realizar por sí sólo todas

las actividades de la vida cotidiana y cumplir trabajos de dificultad física promedio (ver Tabla 1). En el nivel 4.5, camina 300 o más metros sin apoyo ni paradas y puede aún trabajar jornada completa en empleos de dificultad promedio.

NIVEL 5.- Capacidad ambulatoria suficiente para salir de casa y asumir alguna actividad laboral, en jornada parcial.

Puede eventualmente caminar muchas cuadras usando un bastón. En el nivel 5 puede marchar 200 metros o más sin ayudas ni paradas y logra trabajar jornada completa con ayudas especiales. En el nivel 5.5 puede recorrer 100 metros o más en las mismas condiciones y logra trabajar media jornada con ayudas especiales. El T8s (ver más adelante) sin apoyo suele ser mayor de 20" y resulta menor de 20" solo con apoyo. En este nivel funcional puede existir un sistema no piramidal o cerebeloso en grado 5: vg. alteración tacto dolor difusa. Otros sistemas en grado 3: sensibilidad alterada en una o dos extremidades, oftalmoparesia acentuada, alteración visual unilateral de 20/60 a 20/99, paraparesia moderada o cuadriparesia leve.

NIVEL 6.- Capacidad ambulatoria restringida, requiere apoyo unilateral para caminar más de 100 metros (nivel 6) o apoyo bilateral para caminar más de 20 metros (nivel 6.5).

T8s con apoyo, por lo común, mayor de 20". Combinación con dos o más SFs en grado 3 y eventualmente un sistema grado 4, por ej.: paraparesia o hemiparesia más que moderada, monoplejía crural, ataxia severa o bien sensación alterada en 3 o 4 extremidades. Sistemas en grado 3: disartria moderada, nistagmus importante, oftalmoparesia marcada.

NIVEL 7.- En silla de ruedas, pero se desplaza por sí sólo y se traslada a/o desde la silla de ruedas.

Puede caminar hasta 5 metros con apo-

TABLA 1
CAPACIDAD DE MARCHA (D_{max}) Y
LABORAL EN EM

EDSS	D_{max}	Apoyo en la marcha	Capacidad laboral
4.0	> 500	—	Jornada completa
4.5	> 300	—	Jornada completa
5.0	> 200	Opcional	Jornada completa con ayuda
5.5	> 100	Opcional	Media jornada con ayuda
6.0	> 100	Unilateral	Posibilidad variable
6.5	> 20	Bilateral	Según status profesional y económico social
7.0	5	Bilateral	Según status profesional y económico social
7.5	Pasos	Bilateral	Según status profesional y económico social

D_{max} : distancia máxima, expresada en metros.

yo bilateral. En el nivel 7, el paciente puede estar levantado y activo en silla por 12 horas. En el nivel 7.5 eso no es posible, pero aunque puede dar algunos pasos, sus transferencias están restringidas y requieren ayuda. Schwid et al⁶⁸, en su revisión de la escala, especifican que en el nivel 7 existe la posibilidad de marchar de 3 a 20 metros con apoyo bilateral y en el 7.5 menos de 3 metros. Dos o más sistemas grado 4 ó peor; rara vez sistema piramidal grado 5. Por ejemplo: Sistemas en grado 5: paraplejía o cuadriparesia más que moderada. Sistemas en grado 4: paraparesia más que moderada (no la hemiparesia de igual severidad, por la repercusión en las transferencias), alteración tacto dolor en una ó dos extremidades, alteración visual bilateral con incapacidad de leer.

NIVEL 8.- Incapacidad de tenerse en pie y dar pasos, pero con capacidad de uso de miembros superiores, lo que permite a los pacientes alimentarse por sí mismos y hacer parte de su aseo.

Pueden permanecer pasivamente en un

sillón común o en silla de ruedas y en el nivel 8 toleran bastantes horas fuera del lecho. En el 8.5 esa aptitud es menor y pasan más en cama, (a no ser que se les fije en la silla) por la pérdida de la capacidad de control del tronco; todavía retienen alguna función de una o ambas extremidades superiores. En este nivel, varios sistemas funcionales tienen grado 4 o está en grado 5 en el sistema piramidal, no obstante lo cual algunos pacientes logran estar relativamente activos en sillón por 12 horas y algunos mantienen actividad laboral con ayudas especiales.

NIVEL 9.- En cama totalmente dependiente, pero con capacidad para comunicarse y deglutir al recibir alimentos.

Los SFs están en grado 4 ó más en varios ítems. En el nivel 9.5, los pacientes no pueden comunicarse ni deglutir. Por ejemplo, sistema grado 6: cuadriplejía completa; sistemas grado 5: hemiplejía o paraplejía, cuadriparesia severa, parálisis bulbar o supra bulbar con disartria y disfagia importantes; sistemas grado 4: paraparesia o hemiparesia severa, ataxia severa difusa, alteración cinestésica en 3 ó 4 extremidades.

NIVEL 10.- Muerte por esclerosis múltiple.

En evolución aguda es por compromiso de tronco cerebral o falla respiratoria espinal. En evolución crónica es por falla respiratoria o por confinamiento en cama con neumonía terminal, tromboembolismo pulmonar, sepsis, uremia y falla cardiorrespiratoria.

La aplicación por Kurtzke^{34,36,37,39,40} de esta escala a una extensa serie de pacientes tuvo el mérito de permitir sugerir –a partir de las alteraciones clínicas y su evolución– un patrón de localizaciones anatómicas que calza plenamente con la patología y dinámica de la enfermedad: indica que es una enfermedad con múltiples focalizaciones,

que los defectos motores, de coordinación y sensitivos tienen fuerte participación medular, que en el curso de la evolución la agravación de los defectos funcionales ocurre en todos los focos lesionales, que compromete cada vez más el control corporal, para agregar, finalmente en algunos casos, alteración en la extremidad cefálica.

Cuando la escala fue originalmente propuesta constituyó un avance monumental en la cuantificación de una afección muy compleja y se rotuló como escala de discapacidad. Ulteriormente se precisaron^{9,64,81} los conceptos de la OMS de alteración o defecto neurológico (que es lo que se supone que debería evaluar preferentemente la escala de Kurtzke), la minusvalía o discapacidad que refleja las limitaciones en las actividades de la vida cotidiana y las desventajas o restricciones que reflejan la situación ambiental que limita al discapacitado. Como anota Willoughby⁸¹, la escala fue siempre una escala de discapacidad por incluir actividades de la vida diaria.

La discapacidad es evaluada actualmente⁶⁴, en forma complementaria, por la escala de nivel de incapacidad (Incapacity Status Scale - ISS) referida a actividades de la vida cotidiana (AVC) y que tiene 16 componentes, que se cataloga en 5 niveles, de 0 a 4. Incluye: ambulación, subir y bajar gradas, transferencias, función intestinal, función vesical, aseo y baño, vestuario, maquillaje, alimentación, visión, lenguaje, audición, humor y pensamiento, raciocinio, fatigabilidad y función sexual. Una evaluación complementaria de la escala de Kurtzke de alguna utilidad es el índice ambulatorio (ambulatory index-AI) de Hauser²⁶, que guarda estricto paralelismo a la escala. Otras aproximaciones son la medición de independencia funcional (FIM) y la escala o índice de Barthel.

La interacción del paciente con el ambiente es evaluada en la escala de interac-

ción ambiental (ESS) ⁶⁴ que consta de 7 items, que incluyen: cuidado personal, trabajo, situación financiera, participación comunitaria, situación hogareña, transporte, y actividad social, a los que se asigna un puntaje de 0 a 5, con anormalidad proporcional al puntaje.

Rodríguez y col ⁶⁴ realizaron, en la población de Olmsted, el primer estudio en el cual se correlacionó la EDSS, la ISS y la ESS.

La escala de Kurtzke, en sus rangos intermedios de 4.5 a 7.5, abarca al 50% de cualquier serie clínica y descansa en la capacidad ambulatoria más que en los puntajes de los hallazgos neurológicos. Para afinar la evaluación de la capacidad de marcha, Schwid y col ⁶⁸ correlacionaron el puntaje en la EDSS, con el índice ambulatorio (AI), el uso de apoyo en la marcha y el tiempo para caminar 8 metros en recta (T8s). Encontraron que en los niveles de 0 a 2 los pacientes hacían el recorrido en menos de 10 segundos, en el nivel 3 en 10 a 20 segundos, en los niveles 4 y 5 por lo común requerían más de 20 segundos sin apoyo y menos de 20 segundos con apoyo unilateral. En el nivel 6, aún con apoyo bilateral, requerían más de 20 segundos.

En la recientemente oficializada "Escala Funcional Compuesta para Esclerosis Múltiple" (MSFC: Multiple Esclerosis Funcional Composite), el T8s (marcha cronometrada de 25 pies) se efectuó por dos veces y el tiempo de realización puede prolongarse hasta 3 minutos (180 seg) por paseo, incluyendo pacientes con marcha precaria en niveles 6 y 6.5, lo que permite pesquisar deterioro cuando el score de la escala no se ha modificado ^{15, 22, 66}. En general, se encontró que el T8s era mayor en los pacientes que requerían apoyo uni o bilateral en la marcha, pero que había importante traslape o superposición entre los niveles próximos. Se estudió además, la D_{máx} o distancia máxima de marcha y se

encontró que la capacidad de marcha rápida (T8s bajo 9) se correlacionaba con mayor resistencia o tolerancia a la marcha. De los pacientes con T8s menor de 6 segundos, el 91% caminaba más de 500 metros, con T8s menor de 10 segundos. El 67% caminaban más de 500 metros y con T8s mayor de 10 segundos, sólo el 4% podía cubrir esa distancia.

En ocasiones, como lo hace notar Colville⁹, la constatación de defectos neurológicos no va en paralelo con la evaluación de la discapacidad o invalidez y la escala de Kurtzke –sin complementos– no expresa el hecho. Por ejemplo, una paciente con paraparesia muy severa, (piramidal 4) presenta una paresia gradual y progresiva de músculos intrínsecos de las manos (fácilmente detectable al examen), pero la paciente es minimizadora de síntomas y se ha adaptado insensiblemente en la forma de coger objetos, cubiertos o lápiz y no relata menoscabo funcional en actividades de la vida cotidiana, en especial de la capacidad ambulatoria, por lo tanto, se mantiene estable en el nivel 6 EDSS, a pesar de su nuevo deterioro clínico. Por eso, en tales casos se hace necesario complementar las pautas de la EDSS con la información del T8s y el puntaje de los sistemas funcionales, incluyendo un score motor ampliado y pruebas funcionales de extremidades superiores para determinar o definir la condición progresiva de la enfermedad.

Es importante consignar que la distribución de los escalones de la EDSS no es Gaussiana sino bimodal ^{19, 76-78}, con aglomeración alrededor de los niveles 2 y 6. En la serie de Ebers ^{17, 18}, los pacientes en los niveles 1 y 2 constituyen el 31% y en los escalones 6 y 7 el 37%, en total un 68% de la casuística. Igualmente, es significativamente distinto el tiempo de permanencia en los diversos escalones. Una mediana de alrededor de 2 años por escalón entre los nive-

les 1 a 5 y alrededor de 4 años en los escalones 6 y 7^{19, 76-78}. Si se considera el tiempo para empeoramiento sostenido de un punto completo de la EDSS, en el 50% y el 75% de la muestra se observa lo que anota Ellison¹⁹ en Tabla 2.

Los pacientes con EM de tipo recurrente-remite (RR) seguidos por 2 años, se agravan en el 25%, siguen iguales en el 72% y mejoran en un 3%. Los pacientes progresivos (secundarios y primarios) se agravan en el 17%, siguen iguales en el 82%, y pueden mejorar en el 1%.

En los ensayos terapéuticos recientes, el porcentaje de pacientes RR que sufren deterioro en el brazo placebo de tales estudios es mayor que el observado por Ellison¹⁹, con diferencias entre los diversos estudios, posiblemente relacionadas al criterio de selección (por ejemplo, número de brotes en los dos o tres años previos).

Un análisis del brazo placebo⁷⁹, en ensayos terapéuticos con inmunosupresores, indica que los mejores predictores a corto plazo del deterioro en EM progresivas (primarias y secundarias) son la línea base de la EDSS, de la función piramidal, de cerebelo y de tronco cerebral, así como el número de sistemas funcionales comprometidos al definirse la condición progresiva.

La distribución de la escala de Kurtzke en pacientes con 12 años de evolución en

España, demuestra²¹ que el 40% está bajo 3.5, 40% está entre 4 y 7 y 20% sobre 7.5, evidenciando 3 modalidades de la afección: la leve o benigna, la de mediana severidad y la grave. En la serie de Ebers^{17, 18}, un 24% de los pacientes con 10 años de evolución están en ó bajo el nivel 3 de la EDSS y son catalogables como formas benignas, al igual que los de Mc Alpine⁵⁰ y que el 30% de los pacientes de Olmsted⁶⁴ que tenían score menor de 4 en la EDSS.

CUANTIFICACIÓN DE NIVELES POR SISTEMAS FUNCIONALES

Los comentarios que exponemos están basadas en las publicaciones de Kurtzke^{33, 34, 36-38, 40}, en las fichas cooperativas europeas y en nuestra praxis con observaciones adicionales. Kurtzke^{33, 34} considera que los sistemas piramidal, cerebeloso, tronco cerebral y sensitivo son especialmente relevantes y los llama mayores o principales.

SISTEMA FUNCIONAL PIRAMIDAL

En el sistema piramidal la puntuación abarca de 0 a 6:

0.- Sin signos o normal

1.- Sin alteración funcional pero con signos positivos, por ej. ROT exaltados, CAB ausentes, Babinski-Chaddock. Si los signos son bilaterales, aunque sea solo un sistema funcional anotamos piramidal 1.5. Considerando la topografía de los defectos paréticos, se discrimina monoparesia, paraparesia, hemiparesia y cuadriparesia con los puntajes que se detallan. Las EM agudas y subagudas pueden provocar defectos⁴² motores extensos, importantes y de distribución relativamente armónica. En la mayoría de los casos RR y en los progresivos secundarios (PS), los defectos presentan topografía irregular o disarmónica en

TABLA 2
TIEMPO EN AÑOS PARA DETERIORO DE 1 PUNTO EN EDSS

EDSS	Nº Casos	50%	75%
2	55	2.2 años	9.1 años
3	61	2.2	11.5
4	27	2.1	3.1
5	45	2.2	7.7
6	129	4.6	10
7	48	3.6	8.6

Ref.: Ellison¹⁹.

las extremidades y la proposición, en tales casos, es catalogar como leve la paresia con capacidad funcional (CF) de 75% (gravedad y resistencia), moderada aquellos con movimiento completo contra gravedad y alguna resistencia, severa cuando la CF es de 25%, o sea movimiento completo sin gravedad y parálisis completa cuando la activación es pobre (10%) o menor. No hay uniformidad de criterios para calificar los síndromes motores; en nuestra práctica se hace considerando el grupo muscular más significativo funcionalmente con el mayor déficit, pero algunos proponen en cambio considerar simplemente el peor grupo muscular. Según creemos, esto provocaría las distorsiones, como por ejemplo, calificar como paraplejas espásticas aquellos

casos con falla severa de psoas y antero externos de piernas y que pueden aún deambular por la indemnidad de los músculos antigravitatorios. Nosotros preferimos catalogar esos pacientes como paraparesia más que moderada (piramidal 4), ya que pueden caminar tramos relativamente largos con apoyo. Igualmente, una extremidad superior podría ser catalogada en nivel 4 por déficit proximal muy severo, en circunstancias de ser una extremidad útil por la buena activación de la mano. Por eso elegimos catalogar las paresias según las condiciones de los músculos antigravitatorios en extremidades inferiores y la activación de antebrazo y mano en extremidades superiores.

Recapitulando:

	<i>Monoparesia</i>	<i>Hemiparesia</i>	<i>Paraparesia</i>	<i>Cuadriparesia</i>
0.	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
1	Sin alteración funcional, pero con signos positivos			
2	Leve			
3	Moderada	Moderada	Moderada	Leve
4	Monoplejía	Más que moderada	Más que moderada	Moderada
5		Hemiplejía	Paraplejía	Más que moderada
6				Cuadriplejía

Es digno de destacar que la topografía de las paresias suele respetar la cara. La paresia facial inferior, acompañando al compromiso de extremidades, ocurre en los casos agudos o subagudos con focos hemisféricos voluminosos en la cápsula interna, en la transición de esta al centro semioval o cuando hay efecto en tándem de focos pontinos y capsulares posteriores. A la inversa, algunos pacientes con focos semejantes muestran conspicua paresia facial inferior y mínimos signos de alteración piramidal en extremidades.

En las localizaciones espinales con paraparesia en progresión, es frecuente el compromiso del psoas con poca alteración de

los flexores del tronco y de los cuádriceps. La participación parética de los músculos del tronco caracteriza a muchos pacientes en niveles 7.5 u 8 en la EDSS e interfiere en el equilibrio sentado, provocando cifosis pasiva, interferencia en la movilidad en decúbito y de la efectividad de la tos.

También en esos pacientes el deterioro funcional puede extenderse a la extremidad superior y para este efecto se diseñaron pruebas que permitieron evaluar cuantitativamente la condición funcional de la mano. En la "Escala Funcional Compuesta para Esclerosis Múltiple", creada como complemento de la escala de Kurtzke, se incluye la prueba de las 9 clavijas, que debe

efectuarse por dos veces sucesivas con la mano dominante y otras tantas con la mano menor, asignándose a cada ensayo un tiempo límite de 5 minutos, permitiendo así monitorizar la evolución de pacientes con respecto a la discapacidad de extremidad superior^{15, 22, 66}.

La topografía de las alteraciones observada en la serie de Kurtzke³⁴ fue:

Paraparesia	23%
Monoparesia	8% (2/3 en EI)
Cuadriparesia	13%
Triparesia	4%
Déficit hemilateral	10%
Diparesia braquial	1%

Otras series dan topografías semejantes, solo Mathews⁴³ da como más frecuente la cuadriparesia que otros patrones motores (cuadriparesia 26% vs paraparesia 15%). En comparación con otras afecciones "paresiantes", las alteraciones provocadas por la esclerosis múltiple resultan más invalidantes, por la superposición de defectos sensitivos y cerebelosos.

No es infrecuente que deban catalogarse como paraplejas completas casos que aún retienen capacidad de activar cuádriceps alrededor de 50% pero que son incapaces de sostenerse en pie y dar pasos, por la asociación de defectos cinestésicos (por lo común score sensitivo 3, 4 ó 5).

Igualmente, es frecuente también en los casos crónicos que la motilidad en decúbito sea mucho mejor que la evidenciable en bipedestación, por la interferencia de la espasticidad.

La espasticidad suele ser una alteración tardía en la evolución de los síndromes motores de la Esclerosis Múltiple. Debe ser evaluada en las extremidades y durante la marcha. En las extremidades superiores se explora al abrir y cerrar el puño, palmoteo repetido con antebrazo apoyado, efectuar extensión completa del codo una y dos veces. En las extremidades inferiores: se

evalúa ante pedaleo rítmico del tobillo (tapping del pie), con paciente sentado y en bipedestación al efectuar extensión completa de rodilla y chutar una o dos veces. El lector debe recordar que estas pruebas se alteran también por ataxia cerebelosa o sensitiva y por rigidez extrapiramidal.

De acuerdo a la metódica cooperativa europea (European Database Multiple Sclerosis - EDMUS)^{6, 12-14, 23, 25}, la espasticidad de extremidades se considera o gradúa de la siguiente manera:

1. *Leve*: sin repercusión funcional y con movimientos repetitivos posibles.

2. *Moderada*: hay notoria alteración de función, los movimientos repetitivos están alterados y el tapping limitado.

3. *Severa*: los movimientos repetitivos son imposibles sea en decúbito, sentado o de pie

4. *Contractura permanente*.

La espasticidad en la marcha se califica, según EDMUS, en 3 niveles: 1) apenas perceptible al marchar en puntillas o rebotar; 2) notoria y con repercusión funcional; 3) contractura importante.

Los ROT aparecen por lo común exaltados; puede haber policinesia y clonus, que es más frecuente a nivel aquiliano que patelar. En ocasiones hay segmentos con exaltación de ROT y otros con depresión y abolición. Esto último, suele ocurrir en forma conspicua y difusa en la extremidad superior de pacientes con el síndrome de la mano inútil. El reflejo que con mayor frecuencia aparece deprimido o ausente es el bicipital, a veces en forma transitoria por algunas semanas⁷.

Un hallazgo característico, aunque infrecuente, es el reflejo tricipital ausente e invertido que está denotando, como interpreta Paty⁶⁰, una lesión en la zona de entrada radicular C7 y la exaltación del reflejo bicipital por una lesión piramidal proximal o sobre C5.

TABLA 3
PARESIA DE EXTREMIDADES EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

	A	B	C	D	Der-Izq	Diferencia 1 grado
Extremidades Superiores	47 %	35 %	14 %	4 %	74 %	21 %
Extremidades Inferiores	18 %	36 %	32 %	14 %	74 %	23 %

Condición motora A: buena B: regular C: pobre D: mala
Según Colville⁹.

La relación con la invalidez de las alteraciones motoras se expresa en el hecho que de los pacientes con puntajes altos de 7, 8 ó 9 en la EDSS, el 92% presentaban puntajes o score motores de 4, 5 ó 6 en la serie de Kurtzke³⁴.

En la serie de Colville⁹, de 400 pacientes con EM que asistían a un centro de rehabilitación con grados significativos de discapacidad, se clasificó la condición motora en A: buena, B: regular; C: pobre; D: mala y se obtuvo la tabulación expuesta en la Tabla 3.

Se observa que se ratifican las constataciones de Kurtzke³⁴ y que las expresiones: malo, pobre, regular o bueno no superan la terminología de su controvertida escala. Destaca en las etapas avanzadas de la afección el predominio de las alteraciones motoras simétricas en la proporción 3:1. Por el contrario, en las etapas iniciales, en especial en las localizaciones medulares^{30, 69, 70}, las alteraciones asimétricas son las dominantes.

La aplicación de la técnica de estimulación magnética transcraneal de corteza motora⁴⁶ evidencia que el 88% de 44 pacientes con EM clínicamente definida presentan respuestas anormales, que ocurren en el 12% de las extremidades sin signos piramidales, en el 58% de los casos con alteraciones aparentemente solo cerebelosas o sensitivas y en el 85% de los casos con alteraciones paréticas.

Una queja muy destacada^{43, 50, 51, 60} en

los pacientes con EM es la fatigabilidad. Vercoulen et al⁷⁵ destacan que es muy frecuente, que no corresponde a somatización depresiva y que no guarda relación estricta con la severidad en la escala de Kurtzke porque puede ser un síntoma aflictivo en pacientes con alteraciones aparentemente leves en los sistemas funcionales. Djaldeti et al¹⁶ elaboraron un índice de fatiga y concluyen que hay una relación definida entre la fatigabilidad y el compromiso piramidal con alteraciones motoras focales. Paty^{60, 61} diferencia esta fatigabilidad del síntoma laxitud, independiente de la actividad y de la calidad del sueño, lo que en su vasta experiencia correlaciona con enfermedad activa y con placas en fase inflamatoria. Por la importancia del tema, De Castro e Iriarte lo analizan in extenso en este volumen, en un capítulo específico.

La exacerbación de la fatigabilidad y de las paresias por el calor es también una experiencia común, debe tenérsela presente para evitar accidentes provocados por baños calientes. La reaparición dramática de manifestaciones previas en relación a intercurrentias febriles constituye la base de los llamados pseudo-brotes, que se resuelven en horas al normalizarse la temperatura.

SISTEMA FUNCIONAL CEREBELOSO

La función cerebelosa se gradúa de 0 a 5:
0. Normal

1. Signos presentes sin incapacidad
2. Ataxia leve (alguna repercusión en AVC)
3. Ataxia moderada de tronco o extremidades que interfiere actividades de la vida cotidiana, con perturbación manifiesta y necesidad de apoyo en la marcha, condiciona EDSS: 6
4. Ataxia severa en las 4 extremidades, función muy difícil, bipedestación y marcha con 2 apoyos (por si sola es determinante de EDSS 6.5).
5. Incapacidad de realizar movimientos coordinados. No pueden marchar. Cuando la evaluación cerebelosa es interferida por la coexistencia de alteraciones motoras paréticas de grado 3 (paraparesia o hemiparesia moderada y monoparesia severa), se antepone X a la puntuación o score.

Para hacer más comprensible la valoración, es conveniente desglosar el equilibrio en bipedestación y marcha, de la coordinación de extremidades (EDMUS;^{6, 12-14, 23, 25}).

En relación al desequilibrio este se clasifica en:

A) *Leve*: evidenciable al caminar en talones o puntillas, la marcha en tándem es posible con lateropulsiones menores, requiere algún apoyo para subir y bajar escaleras (calificación: 2).

B) *Moderado*: evidenciable ya en marcha normal (lateropulsiones, necesidad de apoyo unilateral), marcha en tándem imposible o muy alterada, determina calificación 3a.

C) *Severo*: con incapacidad de marchar sin apoyo bilateral de bastón, murallas, de otras personas o andador apropiado (nivel 4 condiciona EDSS 6.5).

D) *Muy severo*: bipedestación y marcha imposibles, nivel 5 (EDSS 7 ó más).

La falla de coordinación segmentaria de extremidades se cataloga como ataxia leve (nivel 2) cuando el defecto tiene escasa

repercusión en AVC. Se califica como ataxia moderada (nivel 3 b) cuando perturba o restringe la independencia en AVC, por activación vacilante o temblorosa. El relato de los pacientes menciona las dificultades para vestirse, en especial abotonarse y desabotonarse, usar los cubiertos, comer o beber y escribir. La exploración clínica debe incluir alguna de esas actividades y el uso de cuchillo y tenedor, demostrando a veces uso adaptativo preferencial de la mano izquierda. La ataxia severa (nivel 4) implica funcionamiento muy difícil, aún con trucos de apoyo. El apoyo parcial de la extremidad permite aún cierta independencia en el WC (retrete) a pacientes con importante temblor intencional. La ataxia muy severa (nivel 5/FS) implica incapacidad absoluta y dependencia completa.

La evaluación neurológica incluye, en extremidades superiores, las pruebas clásicas de metría dedo nariz, dedo-dedo examinador, pronosupinación alternante, palmo-teo (tapping), digitación rítmica alternante índice-cordial, tamborileo en ritmo de galope, trazado de recta vertical, círculo, triángulo y cuadrado y en extremidades inferiores, las pruebas usuales de metría en T-R (talón rodilla), pie-mano examinador, tapping y trayectos espaciales en línea recta, triángulo y cuadrado.

El relieve de las manifestaciones atribuibles al cerebelo en el inicio de la afección es bajo. La ataxia de extremidades ocurre en el 1% de la serie de Paty^{60, 61} y Mathews^{43, 44} destaca también su relativa rareza inicial, que ocurre preferentemente en brotes severos polisintomáticos. Mucho más frecuente es el desequilibrio y alteración de la marcha (8% Paty^{60, 61}, 11% Mathews^{43, 44}) que aparece en primer plano respecto a la coordinación de extremidades, incluso en brotes polifocales con compromiso simultáneo de varios pedúnculos cerebelosos. En el curso de la

evolución, los defectos atáxicos se hacen más frecuentes y en tales casos aparece el temblor cerebeloso, que es particularmente invalidante y que es especialmente evidente en actividades en flexión de extremidades superiores. Mathews⁴³ ha destacado el relieve de las alteraciones cerebelosas en las formas PS de la afección. Son esos casos en los que aparece preferentemente temblor cefálico, agitación temblorosa del tronco y muslos al incorporarse e iniciar la marcha y temblor intencional proximal de extremidades superiores.

La topografía de los defectos atáxicos en la serie de Kurtzke³⁴ ratifica la predilección de los defectos cerebelosos por las extremidades inferiores y la relativa rareza de los síndromes hemocerebelosos o de las alteraciones localizadas sólo en extremidades superiores, haciendo presumible³⁹ que el compromiso, a nivel medular, de los tractos aferentes cerebelosos o sensitivos es un factor importante en el desequilibrio y alteración de la marcha.

Topografía:

Ambas Ext. Inferiores	25 %
Ambas Ext. Superiores	4 %
Cuatro extremidades	12 %
Tres extremidades	2,3%
Una extremidad	5 %
Hemilateral	1,7%

En la serie de Swinburn (citado por Mathews⁴³) en cambio, aparecen las alteraciones de miembros superiores como más frecuentes (46% vs 25% EI), lo cual probablemente traduce la reticencia de algunos neurólogos a definir las alteraciones cerebelosas cuando cabalgan sobre alteraciones paréticas.

La relación de las alteraciones cerebelosas con la invalidez se expresa en el hecho que de los pacientes en nivel 5 y 6 de la EDSS, el 56% tiene una puntuación cerebelosa 3 ó 4 y en el grupo 7 a 9, el 71% tiene ataxia severa o absoluta (puntuación cerebelosa 4 ó 5) junto a otras manifestaciones³⁴.

Es interesante consignar que las caídas ocurren en los pacientes con EM con grados muy variados de alteración⁹; preferentemente amenazan a los pacientes con dificultad obvia en la deambulación, pero también a los buenos caminantes y a los que han dejado de caminar. Las caídas ocurren en el 10% en los buenos caminantes, en el 60% en las puntuaciones 4 y 5 de la EDSS y en el 25% en los que están en nivel 6 ó más. En un paciente con paraplejía (piramidal 5) los resbalones o caídas en transferencias ocurren con alguna frecuencia y aún sin impacto cefálico pueden dar lugar al desarrollo de hematomas subdurales.

SISTEMA FUNCIONAL SENSITIVO

Las funciones sensitivas se gradúan de 0 a 6:

	<i>Palestesia</i>	<i>Cinestesia</i>	<i>Tacto - Dolor</i>
0.	Normal	Normal	Normal
1.	Alterada en 1 o 2 extremidades	Normal	Normal
2.	Alterada en 3 o 4 extremidades	Leve alteración en 1 o 2 extremidades	Alteración leve
3.	Apalestesia en 1 o 2 extremidades	Moderada alteración en 1 o 2 extremidades	Alteración moderada

4.	Apalestesia	Marcada alteración en 4 extremidades o difusa	Más que moderada en 1 extremidad
5.	Apalestesia		Más que moderada y difusa o anestesia en 1 o 2 extremidades
6.	Apalestesia		Anestesia bajo C2

Los síntomas sensitivos son muy destacados entre las manifestaciones iniciales, en las series antiguas figuraban en el 12 a 20%^{42,50,53}, pero en las más recientes alcanzan al 30%⁶⁰ o al 40%⁴³, en relación a la mayor experiencia clínica y a los mejores recursos para verificar el sustrato de estos síntomas. Las parestesias pueden ser múltiples y serpiginosas (como neuritis migratoria) o focalizadas en extremidades o tronco. Por lo común, son distales en extremidades, con difusión proximal variable en días, pero todas las topografías son posibles.

Es frecuente que los síntomas sensitivos no tengan confirmación en cambios defectuales significativos y deban ser catalogados como hipoestesia subjetiva o parestesia objetiva, de cuestionable valor diagnóstico en ausencia de otros signos. Wilson⁸² y Marburg⁴² han destacado la discreción o modestia de las alteraciones objetivas de la sensibilidad.

El sustrato de los síntomas y signos sensitivos corresponde fundamentalmente al compromiso cordonal posterior y ello explica la frecuencia de los hallazgos o alteraciones en parestesia, cinestesia, tacto y el fenómeno de L'Hermitte⁴¹. En la serie de Paty et al⁶⁰, las alteraciones cordonales posteriores al inicio ocurren en EI en el 30% y en ES en el 10% y en toda la evolución en el 85% y 30% respectivamente.

Las alteraciones espinotalámicas ocurren⁶⁰ con una frecuencia 3 veces menor, pero en las etapas tardías –aunque a tono menor– acompañan frecuentemente a otras

alteraciones sensitivas, provocando la superposición de alteraciones táctiles y dolorosas. Las quemaduras indoloras en etapas iniciales pueden ocurrir, pero son infrecuentes. En las formas espinales crónicas invalidantes, constituyen una amenaza minimizada por el aprendizaje de pacientes y familiares.

El fenómeno de L'Hermitte, es relativamente infrecuente, 1-2% al inicio, tal vez 20% en la evolución (30% según Paty⁶⁰), pero tiene el mérito de indicar patología o repercusión cordonal posterior. Es indicador específico de localización cervical cuando los fenómenos parestésicos abarcan parte de las extremidades superiores y sugiere una fuerte posibilidad etiológica de Esclerosis Múltiple. La anteflexión de cabeza y cuello provoca sensación de parestesia eléctrica descendente que abarca manos, tronco y extremidades inferiores, con variable extensión por estas últimas. El fenómeno ocurre por lo común en forma simétrica, pocas veces es hemilateralizado y con alguna frecuencia afecta en forma parcelar el tronco y extremidades inferiores. Lo habitual es que no se comprueben manifestaciones defectuales sensitivas y cuando éstas aparecen, el fenómeno de L'Hermitte desaparece. A la inversa, en la regresión de síndromes cordonales posteriores moderados suelen observarse disestesias descendentes por el torso y extremidades inferiores al anteflectar el cuello. En nuestros pacientes hemos observado pocas veces la coincidencia de síndrome deficitario cordonal posterior importante con la apari-

ción de este signo y en tales casos, la explicación la constituye la aparición de nuevas placas cordonaes cervicales posteriores en niveles más altos que las preexistentes y responsables de los defectos sensitivos.

El síndrome de la mano inútil o ciega con adormecimiento, fallas cinestésicas, defectos táctiles, conducta palpatoria alterada, astereognosia secundaria y torpeza motora es muy característico. Las formas leves suelen ser resolutivas, pero las formas severas pueden ser persistentes y provocan importante discapacidad. Las formas moderadas persistentes sin alteraciones propioceptivas ni ataxia sensorial en los segmentos proximales de extremidades superiores son compatibles con buena capacidad de uso de las manos bajo control visual. La intensidad y persistencia de los defectos no se correlaciona con el hallazgo de atrofia medular segmentaria en IRM: puede haber atrofia medular definida que incluye cordón posterior sin defectos sensitivos y a la inversa alteraciones sensitivas inveteradas por años sin atrofia alguna o con alteraciones mínimas ó dudosas.

Las parestesias de topografía radicular se atribuyen usualmente a placas en la zona de entrada radicular posterior, por ejemplo, en el caso de sensación constrictiva bilateral T7-T8, que coincide con alteración segmentaria de los reflejos abdomino cutáneos o hipoestesia dermatómica en una extremidad, con depresión del reflejo osteotendineo pertinente al segmento.

Las alteraciones anestésicas globales y densas son infrecuentes, ocurre por ejemplo en los síndromes medulares transversos de las formas subagudas de tipo Devic o en los rebrotes medulares severos de las formas RR. Los síndromes hemianestésicos son poco frecuentes y se dan en localizaciones hemisféricas de perfil clínico severo y subagudo.

En las formas RR, con compromiso espi-

nal y evolución prolongada, las alteraciones táctiles discriminativas y la grafoestesia alterada abarcan extensas porciones de extremidades inferiores y tronco y en las extremidades superiores se verifica hipoestesia con hipoalgesia exquisitamente localizada en los pulpejos de los dedos. El contraste de buena sensibilidad en las palmas de las manos con alteración definida en los dedos ocurre con cierta frecuencia y obliga a evaluar grafoestesia tanto en la cara palmar de dedos como en las palmas. Turano et al⁷⁴ han realizado un estudio de correlación de los potenciales evocados somatosensitivos y de las alteraciones de señal medular cervical en IRM, destacando que la alteración del componente N 13 con electrodo de referencia a C7 indica alteración caudal o baja en médula cervical, en tanto que la alteración de P14 orienta a una alteración rostral en cordón posterior, próxima al nivel del foramen magno.

La topografía de las alteraciones sensitivas en la serie de Kurtzke³⁴ fue la siguiente:

Ambas extr. inferiores	9%
Hemilateral	6%
Cuatro extremidades	6.5%
Tres extremidades	3,4%
Una extremidad Sup. ó Inf.	10%

En otras series, como la de Müller⁵³, las alteraciones sensitivas son mucho más frecuentes, como se aprecia en detalle adjunto:

<i>Palestesia alterada:</i>	
Ambas extr. inferiores	37%
Cuatro extremidades	22%
Ambas extr. superiores	4%
<i>Cinestesia Alterada:</i>	
Ambas extr. inferiores	30%
Cuatro extremidades	16%
Alteración tacto dolor	28%
<i>Grafoestesia alterada:</i>	
Ambas extr. inferiores	40%
Ambas extr. superiores	4.5%
Cuatro extremidades	20%

En la serie de Kurtzke³⁴, resulta llamativo el poco relieve de las alteraciones sensitivas: en los pacientes en nivel EDSS 7 a 9, sólo 3,7% tenían alteraciones sensitivas importantes (4, 5 ó 6), lo cual sugiere pobreza de la evaluación y privilegiar los hallazgos objetivos más asequibles de las demás funciones, al comparar con series como las de Müller⁵³ y Rodríguez⁶⁴. Rodríguez⁶⁴, en el estudio en terreno de los pacientes de Olmsted y con amplia gama de dispersión en la EDSS (46% ≤ al nivel 3), comprueba que 13% de ellos presentaban alteraciones sensitivas con puntuación de 3 a 5.

Aunque las alteraciones sensitivas tienen menor relieve que los defectos de los otros sistemas funcionales, existen también problemas metodológicos. En la evaluación de la grafoestesia influyen el tamaño del dibujo y la velocidad del trazado, pudiendo contrastarse pacientes de rápido y certero reconocimiento de números de 4 a 5 cm en extremidades y 5-6 mm en pulpejo de los dedos, con otros que requieren diseños proximales de 8 a 10 cm, digitales de 15 a 20 mm o más y trazado lento o repasado. Igualmente, al probar la cinestesia en ortijos, es frecuente encontrar en los pacientes paraparéticos que los umbrales en flexión son mucho mayores que en extensión y que sólo son reconocidos los desplazamientos medianos cuando se efectúan rápidamente. Factores de este tipo influyen evidentemente en reducir artificialmente las alteraciones sensitivas moderadas o leves y muestran lo difícil que es estandarizar las exploraciones neurológicas.

Es digno de mencionar también, que cuando un paciente con Esclerosis Múltiple (segura o definida en episodios previos con buena remisión), presenta disestesias urentes de cierta extensión en tronco y una extremidad inferior, con hipoalgesia dolorosa sin signos motores, hay una tendencia irresistible a no considerar esos hallazgos

como orgánicos, en vez de rotularlos como brote sensitivo, utilizando los criterios excluyentes que se aplican a otras enfermedades medulares, aún cuando la evolución ulterior con aparición de otros signos evidencia su organicidad. Por otra parte, es una experiencia común que algunos pacientes son somatizadores y "producen" alteraciones sensitivas extensas y a veces grotescas.

SISTEMA FUNCIONAL DEL TRONCO CEREBRAL

Las funciones del tronco cerebral se refieren al sistema vestibular, nervios craneanos 3 y 4 - 6, 5, 7 y pares bulbares, englobando también los tractos supra e infrasegmentales de los nervios 3 a 12. Es frecuente que las alteraciones cerebelosas crónicas coincidan con compromiso de tronco cerebral con oftalmoplejia internuclear.

La función del tronco cerebral se gradúa de 0 a 5, como sigue:

0. Normal.
1. Signos positivos sin alteración funcional.
2. Nistagmus moderado (aparece en desplazamiento de 30°) y/o leve alteración de los nervios craneanos 3-4-6-5 y 7.
3. Nistagmus marcado ó severo (en posición primaria de la mirada y nistagmus de fijación o rebote) Moderada alteración de los nervios 5-7 y/o severa oftalmoparesia externa.
3. Disartria moderada
3. Disfagia moderada
4. Disartria marcada
4. Disfagia marcada
5. Anartria
5. Afagia

Los grados menores de alteración se demuestran por la torpeza en movimientos linguales. Si la disartria es solo leve u

ocasional anotamos score 2, al igual que en la disfagia relatada. La paresia o parálisis bulbar y suprabulbar se presenta en el 20% de los pacientes de nivel EDSS 7 - 9 y sólo en el 1,5% del nivel 5-6.

En la serie de Olmsted⁶⁴ 12.9% de los pacientes presentaban sintomatología de compromiso de tronco cerebral con alteraciones neurológicas cuantificadas en 3 - 4 ó 5 y la queja principal era la interferencia de la disartria en la interacción social (13.5%). También Mathews⁴³ destaca la frecuencia considerablemente mayor (21%) de la disartria respecto a la disfagia (3.6%).

Las formas agudas de EM presentan, con frecuencia, manifestaciones bulbares severas y bilaterales, incluyendo –además de la disartria y disfagia– alteraciones oculomotoras y vestibulares centrales. Paresias unilaterales de los pares IX -X ocurren en algunos brotes polisintomáticos.

En las formas RR suelen haber manifestaciones más discretas, tales como hipoestesia facial, diplopia, vértigo con nistagmus multidireccional, paresia facial, hipoacusia moderada y remitente.

Es frecuente la labilidad de función vestibular y un nistagmus solo discreto (2 en la escala) se exacerba y aparece en posición primaria durante la marcha, los giros cefálicos o el traqueteo en vehículo. Es causa por ello de mayor desequilibrio, dificultad de fijación y oscilopsia. El nistagmus vertical ascendente⁵⁸ es frecuente^{43, 48} con variados sustratos lesionales y ocasionalmente⁵⁸ presenta patrones aberrantes, con acentuación en mirada inferior como se observa ocasionalmente en Arnold Chiari o degeneraciones cerebelosas, siendo atribuible en un caso⁵⁸ a compromiso bulbar central. Wes y Morales analizan estas manifestaciones en detalle, en su Capítulo en este volumen.

La neuralgia del trigémino^{28, 52} puede iniciar el cuadro clínico en casi 2% y en la

evolución se hace bilateral con alguna frecuencia.

Un síntoma particular es la hipoacusia, a veces severa y que puede presentarse aislada como paresia coclear súbita. Bergamaschi et al⁵ han relatado un caso con verificación de alteración neural coclear en conducto auditivo interno por IRM y potenciales evocados auditivos concordantes y coincidiendo con otras manifestaciones centrales por placas en el neuroeje.

En la serie de Paty⁶⁰, las alteraciones de tronco aparecen con la frecuencia que se detalla en la Tabla 4.

SISTEMA FUNCIONAL VISUAL

La función visual se gradúa de 0 a 6:

0. Es normal (o con vicio de refracción corregible).

1, 2 y 3 alteraciones básicamente unilaterales, los escotomas o defectos de campo son proporcionales a la escala:

1. AV mejor que 20/30 (5/6)

2. AV 20/30 - 20/59 (5/6 - 5/15)

TABLA 4

MANIFESTACIONES DE TRONCO CEREBRAL EN EM (1720 CASOS)

	<i>Al inicio</i>	<i>En la evolución</i>
Paresia abducens	3%	10%
Oftalmoplejia internuclear	17%	30%
Nistagmus	20%	85%
Paresia facial	< 2%	4-6%
Alteración trigeminal	3%	10%
Neuralgia Facial	5%	10%
Disartria	2%	50%
Disfagia	2%	10%
Vértigo	4-14%	5-50%
Hipoacusia	< 2%	5-7%
Nistagmus en posición primaria de la mirada	—	5%

Paty et al⁶⁰

3. AV 20/60 - 20/99 (5/15 - 5/25)
 4, 5 y 6 hay categórica alteración bilateral
 4. Ojo peor AV 20/100-20/200. Ojo mejor grado 1 ó 2
 5. Ojo peor AV menos que 20/200. Ojo mejor 20/60 ó más
 6. Ojo peor AV menos que 20/200. Combinación con grado 3, 4 y 5

Wingerchuk et al⁸³, en un estudio de la neuromielitis óptica, proponen una escala más discriminativa de los compromisos visuales severos con una escala estrictamente unilateral e incluyen como:

- score 4 - AV 20/200 - 20/800
 5 - Visión cuenta dedos
 6 - Percepción de luz
 7 - Amaurosis completa.

Si hay palidez temporal se añade X a los grados 0 - 6.

En grado 4: hay incapacidad de leer y los grados 5 y 6 son dependientes o inválidos visuales. Cuando las alteraciones visuales son dominantes en el cuadro clínico y tienen nivel 6 se anota 4, en la EDSS, cuando es 5 o 4 se sustituye por un 3 en la EDSS.

En el Capítulo 19 correspondiente a Neuritis Óptica, Alvarez detalla los atributos de este compromiso, que se expresan como neuritis retrobulbar parcelar o transversa, neuritis óptica papilítica, edema papilar y en algunos casos^{54, 71} como neuritis óptica quiasmática, con alteraciones visuales bilaterales.

La relación de las alteraciones visuales con la escala general de discapacidad se expresa en la siguiente tabla de Kurtzke³⁴:

EDSS	Alteración Visual grados 4, 5 o 6
3 - 4	4.6%
5 - 6	6.4%
6 - 9	16%

Pese a la alta frecuencia clínica y neuropatológica del compromiso de los nervios

ópticos y quiasma, es llamativo que la discapacidad visual es relativamente infrecuente y si en la serie de Kurtzke³⁴ hay invalidez visual en 16%, en la serie de Colville⁹ de 400 pacientes en rehabilitación con diversos grados de invalidez había sólo 10% de invalidez visual, lo que coincide con 9,3% de la serie de Olmsted⁶⁴.

SISTEMA FUNCIONAL ESFINTERIANO

La función esfinteriana en la escala de Kurtzke es evaluada en tramos de 0 a 6.

0. Es función normal.
 1. Leve vacilación, urgencia o retención ocasional, no afecta la vida cotidiana.
 2. Moderada vacilación, urgencia o retención.

Incontinencia episódica o infrecuente, cateterismo vesical solo ocasional por retención, maniobra de Credé para evacuar.

3. Incontinencia urinaria frecuente (compensada en varones con recolector externo y legbag y en las mujeres con el uso de pañales, debiendo encuestarse el número de veces que estos deben cambiarse).

4. Requiere frecuente cateterización (y/ o uso constante de medidas para evacuar heces).

5. Pérdida de la función vesical.

6. Completa pérdida del control vésico/rectal.

Paty⁶⁰ clasifica los síntomas vesicales en irritativos (frecuencia miccional, urgencia o apremio, incontinencia), obstructivos (vacilación, retención) y mixtos. Puntualiza que la urodinamia es útil, pero no imprescindible y que los parámetros clínicos básicos son: determinar la capacidad de almacenamiento, si hay activación sinérgica o disinergia entre el detrusor y el esfínter externo y evaluar magnitud del remanente post-miccional. En su serie, la poliaquiuria es frecuente y la nicturia ocurre en el 80%.

Elaborada en una época sin recursos terapéuticos para la disfunción sexual, la escala de Kurtzke peca de incompleta, se refiere casi exclusivamente a la función vesical y omite la función sexual. En la serie de Olmsted⁶⁴, 16% de los casos reciben un puntaje alto que indica falla funcional importante, pero que queda por debajo de la frecuencia de las quejas en la escala de incapacidad ISS, en la cual, el 27% de los pacientes relatan alteración importante del control vesical, 17% alteración de la función intestinal y 17% síntomas de disfunción sexual significativa, con casi 7% de falla erectiva u orgásmica en los varones. Mattson⁴⁵, en un estudio de pacientes de Clínica, encuentra disfunción sexual en 78% de los varones y 40% en las mujeres.

El trasfondo en el cual ocurren las alteraciones esfinterianas son defectos piramidales bilaterales, habitualmente en la forma de paraparesia de diversa intensidad, incluyendo sin embargo, casos RR benignos en los cuales las alteraciones motoras son mínimas. Aunque las alteraciones se refieren básicamente a la función vesical, no es excepcional la presentación ocasional o aislada de episodios de defecación apremiante ó incontinente, que son más frecuentes con el uso habitual de laxantes. En la función vesical, la micción apremiante es bien manejada, dentro de ciertos límites, por la mayoría de los pacientes que conocen su autonomía en horas y la modificación del ritmo miccional por el volumen de ingesta líquida. Los grados mayores de alteración esfinteriana ocurren en los infrecuentes síndromes medulares transversos severos.

Las características de los defectos miccionales evolucionan, a menudo, en relación con los otros defectos neurológicos: Un paciente parapárético con exitoso ajuste con recolector externo y legbag por un par de años, dejó de utilizarlo cuando los

automatismos flexores de una EI provocaban el deslizamiento del preservativo y la torpeza creciente de manos lo hacían dependiente, entonces cambió a pañales. Un paciente ambulatorio con mano inútil y urgencia miccional puede afrontar bochornosas situaciones si no tiene WC privado y verse obligado a usar recolector externo o aún pañales.

Colville⁹ ha establecido una escala de 4 niveles que nos parece más completa y descriptiva y que complementa la escala de Kurtzke.

A. Control vesical voluntario y electivo.

B. Micción apremiante, frecuente, vacilante o en varias etapas, pero sin incontinencia. Si usa catéter o recolector no hay filtraciones y se maneja independiente o por sí sólo si tiene función motora útil en ES.

C. Actividad restringida por poliaquiuria importante, incontinencia no cotidiana o constante necesidad de alerta para ir al retrete. Si usa recolector necesita ayuda para vaciarlo o tiene filtraciones ocasionales.

D. Incontinencia casi cotidiana.

SISTEMA FUNCIONAL PSÍQUICO

La función psíquica es categorizada de un modo algo somero en la escala de Kurtzke en seis grados de 0 a 5:

0. Normal.

1. Solo alteración del humor (no afecta puntuación en EDSS).

2. Menoscabo psicoorgánico leve.

3. Menoscabo psicoorgánico moderado (alteración en pruebas formales pero buena orientación).

4. Menoscabo psicoorgánico marcado, fallas de orientación en una ó dos esferas y con repercusión en la vida cotidiana.

5. Demencia o psicosis orgánica severa (fallas de orientación en una ó dos

esferas y marcada repercusión en la vida cotidiana).

6. Condición psíquica desconocida.

En otros capítulos en este volumen, H. Silva analiza los aspectos psiquiátricos y el manejo psicológico, en tanto que De Castro y Otone abordan el deterioro cognitivo en Esclerosis Múltiple.

Tradicionalmente,^{42, 82} se ha supuesto que la capacidad cognitiva de los pacientes con Esclerosis Múltiple no experimenta cambios significativos o que estos ocurren sólo en las etapas tardías.

Existen numerosos estudios recientes que sugieren que las alteraciones psíquicas son más frecuentes y precoces de lo que antes se creía y Matthews⁴³ realiza una aguda sinopsis del tema. Enfatiza la dificultad de efectuar la evaluación en pacientes que presentan alteraciones de la habilidad manual y de la agudeza visual y da consideración al sesgo de las series clínicas estudiadas. Menciona, como especialmente interesante, el trabajo de Mc Intosh-Michaelis⁴⁹ que estudian en población un grupo de 147 de 400 pacientes, los cuales fueron evaluados en domicilio, concluyendo que las capacidades cognitivas están alteradas en el 22%, la memoria cotidiana en 33% y la capacidad de planificar en 34%. Evidencian además, que las alteraciones son proporcionales en general a los defectos neurológicos existentes y al grado de discapacidad que en su serie incluyó pacientes en nivel 9.5 de la escala de Kurtzke.

Rao et al⁶³ estudiaron 53 pacientes, relacionando la evaluación neuropsicológica con el estudio de IRM y encontraron una relación definida entre área lesional y alteración cognitiva con fallas de memoria reciente, abstracción y coordinación visoespacial. El tamaño reducido del cuerpo caloso, por su parte, coincidía con alteración en la velocidad de procesamiento de la información y capacidad de dar solución

rápida a los problemas. En un estudio semejante, Swirsky-Sacchetti et al⁷² demuestran un área lesional total promedio de 28,3 cms² en los pacientes con alteración cognitiva y 7.4 cm² en los cognitivamente indemnes, a la vez que una pobre correlación entre defectos y topografía lesional, con sugerencias de fallas en el aprendizaje verbal e integración visual compleja en las lesiones del centro semioval parieto occipital izquierdo. Hohol et al²⁷ ratifican también la relación entre alteraciones cognitivas y carga lesional total y demuestran que los defectos cognitivos no cambiaban en los controles seriados efectuados durante un año; encuentran que las alteraciones más importantes son la falla de memoria no verbal, la lentitud de procesamiento de la información y la capacidad alterada de atención concentrada.

El relativo paralelismo entre carga lesional y alteraciones cognitivas explica que las alteraciones mayores ocurran en las formas PS y que sean infrecuentes o menos destacadas en las formas RR benignas y en las primarias progresivas. Ocasionalmente, puede ocurrir³¹ que el deterioro psicorgánico sea la manifestación inicial de la enfermedad o que aparezca en primer plano respecto a las otras manifestaciones neurológicas.

Se ha destacado que las pruebas neuropsicológicas adecuadas para la pesquisa de demencias corticales no resultan útiles en la evaluación de la EM. Basso et al⁴ estudiaron 84 casos y proponen una batería que integra patrones rítmicos pareados, pruebas de asociación verbal oral y memoria lógica con dos historietas a relatar de inmediato y a los 30 minutos.

En este ámbito también se ha planteado la MSFC como complemento de la escala de Kurtzke^{15, 22, 66}. Esta incluye índices de función de extremidad inferior (marcha cronometrada de 25 pies), de extremidad

superior (prueba de las 9 clavijas en hoyo) y una prueba de condición cognitiva que es el test de adición seriada auditiva rítmica (PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test).

Las alteraciones focales de tipo afásico, apráxico y agnósico son infrecuentes y cuando ésto ocurre se trata de pacientes con localizaciones hemisféricas extensas y de presentación aguda, como los comunicados por Achiron et al¹. De hecho, es característico de las localizaciones hemisféricas de inicio ictal símil la indemnidad de las funciones simbólicas.

La frecuencia y relieve de las alteraciones afectivas con EM ha sido destacada por diversos expertos^{43, 44, 59-61}. En 1926, Wilson y Cottrell (citados por⁸²) hacen notar la eutonía y euforia de algunos pacientes. Boyle et al⁸ sistematizan cuatro posibles perfiles psicológicas de ajuste inapropiado a la enfermedad, incluyendo la negación en 32% (que da cuenta de observaciones semejantes a las de Wilson), la depresión en el 14%, la agravación somática (22%) en predisposición histeriforme y la reacción fluctuante, modulada por la severidad neurológica en el 31%.

Fassbender et al²⁰ describen observaciones que relacionan alteraciones afectivas y neuroendocrinas con la actividad inflamatoria de la enfermedad evidenciada en placas, con alteración de BHE y en la celularidad del LCR. Las alteraciones consistían en depresión, ansiedad y falla de supresión del cortisol después de pre-tratamiento con dexametasona, haciendo notar además la mejoría de los síntomas después del tratamiento con corticoides. La frecuencia de las depresiones reactivas^{11, 60} hace necesario encuestar tanto al paciente como a sus familiares, ya que con frecuencia los pacientes disimulan o niegan esas alteraciones. La asociación de la Esclerosis Múltiple con enfermedad bipolar debe ser es-

pecialmente considerada, por la provocación de insomnio o reacciones maniformes al tratar brotes con Metilprednisolona. La impulsividad e inestabilidad de algunos de estos casos requiere el uso juicioso de neurolépticos para evitar conflictos laborales o familiares.

Colville⁹ ha propuesto una escala de valoración de las funciones psíquicas que considera los rubros autoconsideración y respeto a otros.

En la autoconsideración hay 4 niveles de A a D:

A. Encara defectos sin depresión ni negación.

B. Requiere estímulo o medicación pero es reactivo.

C. Requiere estímulo o refuerzo constante, pero funciona bajo el nivel esperado.

D. Depresión y/o ansiedad; funciona bajo el nivel esperable.

En el respeto a otros se considera.

E. Egocentrismo, no percibe las necesidades de otros sino bajo admonición.

F. Comportamiento antisocial que restringe aceptabilidad social o integración, aún en ambiente con apoyo estructurado.

Esta pauta resulta muy útil y da atención a la interacción de el o la paciente con familiares y convivientes, clave para obtener o no el apoyo que tanto requieren los pacientes con minusvalía.

RESUMEN

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad multifacética, mucho más compleja que otras enfermedades neurológicas en sus aspectos patológicos y clínicos. La genialidad de Kurtzke permitió el desarrollo -pionero en Neurología- de escalas de valoración funcional y discapacidad, las cuales se mantienen vigentes después de casi medio siglo. La escala de discapacidad incluye veinte grados de 0 a 10. De 0 a 4.0

la calificación se hace según los puntajes de 7 sistemas funcionales. De 4.5 a 7.5 la calificación está determinada por la capacidad de marcha, que considera la distancia máxima de marcha y la necesidad de apoyo. Sobre el nivel 8 se pierde la capacidad de bipedestación y marcha y en la evaluación adquiere relevancia el control del tronco corporal, la capacidad de uso de extremidades superiores y las funciones del tronco cerebral con paresia bulbar o suprabulbar.

Se describen los sistemas funcionales y los puntajes asignados por Kurtzke, comentando hechos relevantes y las dificultades y dudas que surgen en su aplicación. Se describen brevemente algunos aspectos de la sintomatología y signología.

Se comentan algunos estudios referentes a la historia natural de la afección, consignando estadísticas de distribución de series extensas con 10 ó 12 años de evolución. Se enfatiza la variabilidad evolutiva y la existencia de formas benignas, medianas y severas, de acuerdo a la discapacidad que provocan en plazos de 5 a 10 años. Se destacan los estudios que analizan la mediana de permanencia en años en los diversos niveles de la escala.

Hay una distribución peculiar de los pacientes, de modo que el 50% de cualquier serie está comprendido entre los niveles 4.5 y 7.5 con una distribución bimodal y aglomeración del mayor números de casos en los niveles 1-2 y 6-7.

REFERENCIAS

1. Achiron A, Ziv I, Djaldetti R, Goldberg H, Kuritzky A, Melamed E. Aphasia in multiple sclerosis: clinical and radiologic correlations. *Neurology* 1992;42(11):2195-7.
2. Amato MP, Fratiglioni L, Groppi C, Siracusa G, Amaduci L. Interrater reliability in assessing functional systems and disability on the Kurtzke scale in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989; 45:746-8.
3. Amato MP, Groppi C, Siracusa GE, Fratiglioni L. Inter and intra-observer reliability in Kurtzke scoring systems in multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 1987;Suppl 6:129-31.
4. Basso MR, Beason-Hazen S, Lynn J, Rammohan K, Bornstein RA. Screening for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996; 53(10):980-4.
5. Bergamaschi R, Romani A, Zappoli F, Versino M, Cosi V. MRI and brainstem auditory evoked potential evidence of eighth cranial nerve involvement in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 48(1):270-2.
6. Bernet-Bernady P, Preux PM, Preux C, Dumas M, Vallat JM, Couratier P. [Case study of 199 patients with multiple sclerosis: the use of EDMUS program]. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156(1):41-6.
7. Bonduelle M, Albaranes R. Etude statistique de 145 cas de la sclérose en plaques. *Semaine des Hôpitaux* 1962;38:3762-73.
8. Boyle EA, Clark CM, Klonoff H, Paty DW, Oger J. Empirical support for psychological profiles observed in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1991; 48(11):1150-4.
9. Colville P. Rehabilitation. In: Hallpike J, Adams C, Tourtellotte W, editors. *Multiple sclerosis: pathology, diagnosis, and management*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983. p. 631-54.
10. Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H, editors. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Third edition ed. London: Churchill Livingstone; 1998.
11. Compston D. Future options for therapies to limit damage and enhance recovery. *Seminars in Neurology* 1998 ;18 :405-14.
12. Confavreux C. Establishment and use of multiple sclerosis registers—EDMUS. *Ann Neurol* 1994;36(Suppl):S136-9.
13. Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(8):671-6.
14. Confavreux C, Paty DW. Current status of computerization of multiple sclerosis clinical data for research in Europe and North America: the EDMUS/MS-COSTAR connection. *European*

- Database for Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis-Computed Stored Ambulatory Record. *Neurology* 1995;45(3 Pt 1):573-6.
15. 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(Pt 5):871-82.
 16. Djaldetti R, Ziv I, Achiron A, Melamed E. Fatigue in multiple sclerosis compared with chronic fatigue syndrome: A quantitative assessment. *Neurology* 1996;46(3):632-5.
 17. Ebers G. Natural history of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H, editors. *Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. Third ed. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 191-222.
 18. Ebers G, Paty D. Natural history studies and applications to clinical trials. In: Paty D, Ebers G, editors. *Multiple Sclerosis*. Philadelphia: F.A. Davis Co; 1998. p. 193-228.
 19. Ellison GW, Myers LW, Leake BD, Mickey MR, Ke D, Syndulko K, et al. Design strategies in multiple sclerosis clinical trials. *Ann Neurol* 1994;36 (suppl 1):s108-s12.
 20. Fassbender K, Schmidt R, Mossner R, Kischka U, Kuhnen J, Schwartz A, et al. Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis: association with cerebral inflammation. *Arch Neurol* 1998; 55(1):66-72.
 21. Fernández O, Fernández V. *Esclerosis Múltiple*. Málaga: Fundación Española de Esclerosis Múltiple; 1998.
 22. 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(4):244-50.
 23. Flachenecker P, Hartung HP. [EDMUS—a new European databank for multiple sclerosis. A brief introduction of ongoing and planned multicenter studies within the scope of the “European Concentrated Action for Multiple Sclerosis”]. *Nervenarzt* 1996;67(4):277-82.
 24. Goodkin DE, Hertsgaard D, Rudick RA. Exacerbation rates and adherence to disease type in a prospectively followed-up population with multiple sclerosis: implications for clinical trials. *Arch Neurol* 1989;46:1107-12.
 25. Grimaud J, Amato MP, Confavreux C. Design of a European multicenter study dedicated to the evaluation of the EDMUS system: EVALUED. European Database for Multiple Sclerosis. Evaluation of the EDMUS system. *Mult Scler* 1999;5(4):234-8.
 26. Hauser SL, Dawson DM, Lechrich JR, Beal F, Kevy S, Propper RD, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis: a randomized three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med* 1983;308:173-80.
 27. Hohol MJ, Guttmann CR, Orav J, Mackin GA, Kikinis R, Khoury SJ, et al. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997;54(8):1018-25.
 28. Hooge JP, Redekop WK. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Neurology* 1995;45(7):1294-6.
 29. Hunter SE, Weinschenker BG, Carter JL, Noseworthy JH. Rational clinical immunotherapy for multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997;72(8):765-80.
 30. Jeffery DR, Mandler RN, Davis LE. Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. *Arch Neurol* 1993;50(5):532-5.
 31. Kahana E, Leibowitz U, Alter M. Cerebral multiple sclerosis. *Neurology* 1971;21(12):1179-85.
 32. Kurtzke J. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology* 1955;5:580-3.
 33. Kurtzke J. Further notes on disability evaluation in multiple sclerosis, with scales modifications. *Neurology* 1965;15:654-61.
 34. Kurtzke J. Clinical features of multiple sclerosis. In: Vinken P, Bruyn G, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: North Holland; 1970. p. 161-216.
 35. Kurtzke J. Epidemiology of multiple sclerosis. In: Hallpike J, Adams C, Tourtellotte W, editors. *Multiple sclerosis: pathology, diagnosis, and management*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983. p. 47-95.
 36. Kurtzke JF. On the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurology* 1961;11:686-94.
 37. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in

- multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
38. Kurtzke JF. Patterns of neurologic involvement in multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39(9):1235-8.
 39. Kurtzke JF. Spinal cord ataxia. *Neurology* 1993; 43(8):1623.
 40. Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Kurland LT, Auth TL. Studies on the natural history of multiple sclerosis—8. Early prognostic features of the later course of the illness. *J Chronic Dis* 1977;30(12):819-30.
 41. L'Hermitte J, Bollak N. Les douleurs a type de décharge électrique consecutives á la flexion cephalique dans le sclerose en plaques. *Revue Neurologique* 1924;42 :56-62 .
 42. Marburg O. Multiple Sklerose (Encephalomyelitis periaxialis scleroticans disseminata). In: Bumke O, Foerster O, editors. *Handbuch der Neurologie*. Berlin: Julius Springer Verlag; 1936. p. 546-671 .
 43. Matthews B. Symptoms and signs of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H, editors. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Third edition ed. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 145-90.
 44. Matthews B. Differential diagnosis of multiple sclerosis and related disorders. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H, editors. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Third edition ed. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 223-79.
 45. Mattson D, Petrie M, Srivastava DK, McDermott M. Multiple sclerosis. Sexual dysfunction and its response to medications. *Arch Neurol* 1995; 52(9):862-8.
 46. Mayr N, Baumgartner C, Zeitlhofer J, Deecke L. The sensitivity of transcranial cortical magnetic stimulation in detecting pyramidal tract lesions in clinically definite multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41(4):566-9.
 47. Mc Alpine D. The benign form of Multiple Sclerosis. A study based on 241 cases seen within three years of onset and followed up until the tenth year or more of the disease. *Brain* 1961; 84:186-203 .
 48. Mc Donald WI, Barnes D. The ocular manifestations of multiple sclerosis. 1. Abnormalities of the afferent visual system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(9):747-52.
 49. Mc Intosh-Michaelis S, Roberts M, Wilkinson S. The prevalence of cognitive impairment in a community survey of Multiple Sclerosis. *British Journal of Clinical Psychology* 1991;30:333-48 .
 50. McAlpine D, Compston N, Lumsden C. *Multiple Sclerosis*. Edinburgh: Livingstone; 1955.
 51. McAlpine D, Compston N, Lumsden C. *Multiple Sclerosis*. Edinburgh: Livingstone; 1961.
 52. Moulin DE, Foley KM, Ebers GC. Pain syndromes in multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38(12):1830-4.
 53. Müller R. Studies on disseminated sclerosis with special reference to symptomatology course and prognosis. *Acta Medica Scandinavica (Suppl)* 1949;222:1-214 .
 54. Newman NJ, Lessell S, Winterkorn JM. Optic chiasmal neuritis. *Neurology* 1991;41(8):1203-10.
 55. Noseworthy JH. Concordance between examining neurologists on multiple sclerosis disability scales in a blinded prospective clinical trial. *Neurology* 1988;38 suppl (1):195.
 56. Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervort MK, Farquhar RE, Yetisir E, Roberts R. The impact of blinding on the results of randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology* 1994;44:16-20.
 57. Noseworthy JH, Vandervoort MK, Wong CJ, Ebers GC. Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial. The Canadian Cooperation MS Study Group [see comments]. *Neurology* 1990;40(6): 971-5.
 58. Ohkoshi N, Komatsu Y, Mizusawa H, Kanazawa I. Primary position upbeat nystagmus increased on downward gaze: clinicopathologic study of a patient with multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50(2):551-3.
 59. Olek M, Dawson D. Multiple Sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. In: Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Marsden C, editors. *Neurology in clinical practice*. Vol III. 3^a ed. Boston: Butterworth-Heinemann ; 2000. p. 1431-67 .
 60. Paty D, Ebers G. Clinical features. In: Paty D, Ebers G, editors. *Multiple Sclerosis*. Philadelphia: F.A. Davis Co; 1998. p. 135-91.

61. Paty D, Noseworthy J, Ebers G. Diagnosis of multiple sclerosis. In: Paty D, Ebers G, editors. *Multiple Sclerosis*. Philadelphia: F.A. Davis Co; 1998. p. 48-134.
62. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13(3):227-31.
63. Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, St Aubin-Faubert P, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39(2 Pt 1):161-6.
64. Rodriguez M, Siva A, Ward J, Stolp-Smith K, O'Brien P, Kurland L. Impairment, disability and handicap in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1994 ;44 :28-33 .
65. Rose AS, Ellison GW, Myers LW, Tourtellotte WW. Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1976;26(6 PT 2):20-2.
66. 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(10):1324-30.
67. Schumacher G, Beeber G, Kibler R, et al . Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis, report by the panel in the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis . *Ann N.Y. Acad Sci* 1965 ;122 :552-68.
68. Schwid SR, Goodman AD, Mattson DH, Mihai C, Donohoe KM, Petrie MD, et al. The measurement of ambulatory impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1997;49(5):1419-24.
69. Scott TF, Bhagavatula K, Snyder PJ, Chieffe C. Transverse myelitis. Comparison with spinal cord presentations of multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50(2):429-33.
70. Simnad VI, Pisani DE, Rose JW. Multiple sclerosis presenting as transverse myelopathy: clinical and MRI features. *Neurology* 1997;48(1):65-73.
71. Spector RH, Glaser JS, Schatz NJ. Demyelinative chiasm lesions. *Arch Neurol* 1980;37(12):757-62.
72. Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J, Gonzales C, Lublin F, Knobler R, et al. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology* 1992; 42(7):1291-5.
73. Thompson AJ, Miller D, Ypul B, MacManus D, Moore S, Kingsley D, et al. Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration. *Neurology* 1992;42:60-3.
74. Turano G, Jones SJ, Miller DH, Du Boulay GH, Kakigi R, McDonald WI. Correlation of SEP abnormalities with brain and cervical cord MRI in multiple sclerosis. *Brain* 1991;114(Pt 1B):663-81.
75. Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM, Jongen PJ, Fennis JF, Galama JM, 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(7): 642-9.
76. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis: update 1998. *Semin Neurol* 1998; 18(3):301-7.
77. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989;112(Pt 6):1419-28.
78. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: I. Clinical course and disability. *Brain* 1989;112:133-46.
79. Weinshenker BG, Issa M, Baskerville J. Meta-analysis of the placebo-treated groups in clinical trials of progressive MS. *Neurology* 1996;46(6): 1613-9.
80. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991; 114(Pt 2):1045-56.
81. Willoughby EW, Paty DW. Scales for rating impairment in multiple sclerosis: a critique. *Neurology* 1988;38:1793-8.
82. Wilson S. *Neurology*. London: Bulterworth & Co; 1954.
83. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53(5):1107-14.