

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**INFLUENCIA DE LA DISCAPACIDAD SOBRE LA CONDUCCIÓN
EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Proyecto presentado para la defensa de la Tesis Doctoral por

María Luisa Martínez Ginés

Directores

Julián Benito León

Luis Antonio Álvarez-SalaWalther

Madrid, 2022

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

TESIS DOCTORAL

TÍTULO: INFLUENCIA DE LA DISCAPACIDAD SOBRE LA CONDUCCIÓN
EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Realizada por: María Luisa Martínez Ginés
En el centro: Facultad de Medicina
Programa de Doctorado: Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas
En el Departamento: Medicina
Dirigida por: Julián Benito León
Luis Antonio Álvarez-Sala Walther

Madrid, 2021

A Alberto, a mi hijo y a mis padres.

Gracias por vuestro amor y apoyo incondicional.

*“Todo parece imposible,
hasta que se hace”*

Nelson Mandela

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han colaborado y acompañado a lo largo de estos años en el desarrollo de este proyecto, cada una de ellas ha aportado su esencia para poder llevar a cabo este objetivo, en especial:

A mis directores de tesis: el Dr. D. Julián Benito León por su confianza y al Dr. D. Luis Antonio Álvarez-Sala Walther por su apoyo tanto a nivel científico como personal, por su cercanía y atención a pesar de las adversidades, sus consejos y conocimientos en la dirección de este trabajo.

A la Dra. Clara de Andrés Frutos, mi mentora y gran profesional, apasionada de su trabajo y fuente de inspiración para llevar a cabo este proyecto.

A mis compañeros y amigos neurólogos, neuropsicólogas y enfermeras, en especial a Yolanda, Haydee, José, Juan Pablo, Alberto y Ariana por su apoyo día a día.

A los pacientes y a todos aquellos que han participado de manera desinteresada prestando su tiempo y haciendo que podamos seguir investigando y creciendo como médicos.

A mis profesores y maestros en la neurología, por ilusionarme en esta maravillosa ciencia.

A mi marido y compañero de vida, a mi hijo, a mis padres y familia por hacerme feliz, apoyarme todos los días de manera incondicional y confiar en mí en todos los propósitos de mi vida.

A todos, GRACIAS, este trabajo también es vuestro.

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS	17
1. RESUMEN	21
2. ABSTRACT.....	25
3. INTRODUCCIÓN	29
3. INTRODUCCIÓN	31
3.1 Esclerosis Múltiple	31
3.1.1 Características.....	31
3.1.2 Epidemiología	32
3.1.3 Fisiopatología.....	34
3.1.4 Manifestaciones clínicas	38
3.1.5 Fenotipos clínicos.....	39
3.1.6 Diagnóstico de la EM.....	42
3.1.7 Tratamiento en la EM	48
3.2 Conducción de un vehículo	55
3.3 Medidas de evaluación	59
3.3.1 Medidas de evaluación de discapacidad en EM	59
3.3.2 Medidas de evaluación de Calidad de Vida (CdV) en EM.....	62
3.3.3 Medida de evaluación del estado emocional	63
3.4 Seguridad Vial.....	65
4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	71
5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	75
5.1 HIPÓTESIS.....	75

5.2	OBJETIVOS	75
5.2.1	Objetivo principal.....	75
5.2.2	Objetivos secundarios.....	75
6.	MATERIAL Y MÉTODOS	79
6.1	Diseño del estudio	79
6.2	Población de estudio	79
6.2.1	Criterios de inclusión	79
6.2.2	Criterios de exclusión.....	80
6.3	Test empleados	80
6.3.1	Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS).....	81
6.3.2	Escala Funcional Composite de Esclerosis Múltiple (MSFC) ^{49, 75}	82
6.3.3	Cuestionarios auto-administrados.....	85
6.3.4	Test de conducir: pruebas psicotécnicas	87
6.4	Análisis estadístico	90
7.	RESULTADOS	93
7.1	Características generales	93
7.2	Efectos de la EM sobre la conducción	94
7.3.	Resultados de los componentes MSFC, Z-score y test de conducir	95
7.4.	Correlaciones entre la EDSS, el MSFC y los test de conducir	98
7.5.	Correlaciones entre la escala de Hamilton de depresión y los test de conducir ...	100
7.6.	Correlaciones entre la escala de calidad de vida (FAMS) y los test de conducir ...	100
8.1.	Limitaciones del estudio	115
10.	BIBLIOGRAFÍA	123

11. ANEXOS.....	137
11.1. ANEXO I. Cuestionario específico.....	137
1. Caso N° Nombre y apellidos.....	137
2. Edad.....	137
9. ¿Accidentes antes de la enfermedad?	138
10. ¿Accidentes después de ella?	138
11.2. ANEXO II. Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS)	139
11.3. ANEXO III. Función de la extremidad inferior (T25P)	145
11.4. ANEXO IV. Función de la extremidad superior (9HPT)	146
11.5. ANEXO V. Función cognitiva (PASAT)	147
11.6. ANEXO VI. Ponderación de la calidad de vida en la esclerosis múltiple mediante la complementación del cuestionario adaptado al castellano Functional Assessment of Multiple Sclerosis (59 variables).....	148
11.7. ANEXO VII. Escala de Hamilton de depresión (HDRS).....	151

ABREVIATURAS

9-HPT	Test de los 9 palitos
APC	Célula Presentadora de Antígeno
CdV	Calidad de Vida
CIS	Síndrome Clínico Aislado (Clinically Isolated Syndrome)
D	Distancia
DE	Desviación estándar
DIS	Diseminación en espacio
DIT	Diseminación en tiempo
DGT	Dirección General de Tráfico
EAE	Encefalitis Aguda Experimental
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EM	Esclerosis múltiple
EM PP	Esclerosis múltiple Primaria Progresiva
EM RR	Esclerosis múltiple Recurrente Remitente
EM SP	Esclerosis múltiple Secundaria Progresiva
FAMS	Functional Assessment Measure Sclerosis
Gd +	Gadolinio positivo
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
IC	Intervalo de confianza
IFN	Interferón
ITV	Inspección Técnica de Vehículos
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
MLG	Modelos lineales generalizados

MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NMSS	National Multiple Sclerosis Society
OMS	Organización Mundial de la Salud
PASAT	Paced Auditory Serial Additional Test
PBM	Proteína básica de la mielina
PC	Percentiles
PE	Potenciales evocados
PP	Primaria progresiva
RIS	Síndrome Radiológico Aislado (Radiologically Isolated Syndrome)
RR	Remitente recurrente
RM	Resonancia Magnética
SCA	Síndrome Clínico Aislado
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
SP	Secundaria progresiva
T	Tiempo
TAB	Tasa anualizada de brotes
T25P	Test de los 25 pies
TCB	Test de coordinación visomotora bimanual
TCB-N	Número total de errores con las dos manos
TCB-T	Tiempo total de error con las dos manos
TCR	Receptor del linfocito T
TNF	Tissue Necrosis Factor
TVA	Test de velocidad de anticipación

VEB	Virus Epstein Barr
VHH-6	Virus Herpes Tipo 6
VHS-1	Virus Herpes Simple Tipo 1
VVZ	Virus Varicela Zoster

1. RESUMEN

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria, crónica y degenerativa del sistema nervioso central (SNC), de etiología desconocida y de patogenia autoinmune. Afecta preferentemente a jóvenes entre los 20-40 años, sobre todo a mujeres en una relación de 3:1. La prevalencia en España es de 80-125 casos por 100.000 habitantes por género y franja de edad. En la última década se ha observado un aumento de la prevalencia y la incidencia de esta patología en Europa, en la cuenca mediterránea y presumiblemente en todo el mundo. Es la enfermedad neurológica crónica más frecuente en adultos jóvenes en Europa y Norteamérica; y la causa más frecuente de discapacidad neurológica en gente joven y de mediana edad en países desarrollados después de los accidentes de tráfico. El origen etiopatogénico de la EM no es completamente conocido, se piensa en un origen multifactorial, con participación e interacción de diferentes factores ambientales (virus, niveles de vitamina D, consumo de tabaco, exceso dietético de sal, obesidad, vacunaciones, traumatismos, estrés, hábitos nutricionales, microbiota intestinal y consumo de tóxicos) en un paciente genéticamente predispuesto (fuerte asociación con HLA DRB1*1501), que originarían en un mismo sujeto un amplio espectro de alteraciones en la respuesta inmunitaria, que a su vez serían las causantes de la inflamación presente en las lesiones de la EM. La EM afecta a cada persona de forma diferente, es conocida como “la enfermedad de las mil caras”, por ello no siempre es fácil de diagnosticar. La característica clínica más llamativa en la EM es su gran variabilidad de síntomas. Estos síntomas y signos están determinados por la localización de las lesiones desmielinizantes, que pueden ocurrir a lo largo de todo el neuroeje del SNC y producir una discapacidad variable a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Conducir un vehículo mejora la calidad de vida en la mayoría de la gente por ser un bien personal y social al proporcionar autonomía. La variabilidad de manifestaciones clínicas en la EM es de gran relevancia a la hora de conducir un coche.

Objetivos: Evaluar la relación entre las escalas Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) y la Expanded Disability Status Scale (EDSS) y los test de conducir exigidos por la Dirección General de Tráfico (DGT): Test de coordinación visomotora bimanual (TCB) y Test de velocidad de anticipación (TVA) que evalúan la habilidad de conducción, en pacientes con EM comparados con controles sanos.

Material y métodos: Se evaluaron 30 pacientes (16 mujeres) en régimen de asistencia ambulatoria con EM definida, edad media $35,57 \pm 7,99$ años, tiempo medio de evolución $8,1 \pm 6,6$ años y 15 controles sanos (7 mujeres), edad media $39,93 \pm 12,92$ años. Se utilizó la escala EDSS para evaluar la discapacidad física de los pacientes. Todos los sujetos fueron evaluados mediante el MSFC, y test de conducir: Test de coordinación visomotora bimanual (TCB) y Test de velocidad de anticipación (TVA) exigidos por la DGT para la obtención y renovación del carnet de conducir. La comparación entre los grupos se realizó mediante el test exacto de Fisher y el test de Mann-Whitney. La determinación de la relación se realizó mediante el coeficiente de Pearson y la rho de Spearman.

Resultados: Se observó una diferencia significativa del Z-score medio de los dominios del MSFC de los pacientes ($-0,086 \pm 0,88$) vs. controles ($0,64 \pm 0,37$) ($p=0,002$), siendo peor en pacientes que en controles. Sin embargo, las diferencias sólo fueron significativas para los aspectos motores (T25P y 9-HPT); para T25P, pacientes $-0,42$ (DE $0,75$) vs. controles $-0,04$ (DE $0,12$) ($p=0,007$); para 9-HPT, pacientes $0,17$ (DE $1,51$) vs. controles

1,47 (DE 0,93) ($p=0,005$), y no para función cognitiva (PASAT), pacientes -0,11 (DE 1,11) vs. controles 0,51 (DE 0,59) ($p=0,117$). Comparado con los controles, los valores medios de TCB-T, TCB-N y el TVA fueron mayores en los pacientes, aunque la diferencia sólo fue significativa en el TCB-T ($p=0,02$). Se observó correlación estadísticamente significativa entre el MSFC y los test de conducción (TCB-T, $r: 0,54$; TCB-N, $r: 0,64$; y TVA, $r: 0,48$, $p<0,01$). La EDSS solo correlacionó con el TCB-N ($r 0,67$ $p<0,01$). De los componentes de la MSFC, el Z-score del PASAT se correlacionó significativamente con el TCB-N ($r -0,57$ $p<0,01$), y el Z-score del T25P con el TCB-N ($r -0,51$ $p<0,01$) y el TVA ($r -0,62$ $p<0,01$). No hubo correlación significativa para el Z-score del 9-HPT y los test de conducir utilizados.

Conclusiones: El MSFC podría utilizarse como un mejor predictor que la EDSS, a la hora de determinar la habilidad de conducir en pacientes con EM, ya que el segundo no contempla la disfunción cognitiva, y por tanto sería más adecuado a la hora de informarles sobre las limitaciones debidas a su enfermedad, y de las repercusiones de las mismas en la conducción de vehículos.

2. ABSTRACT

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory, chronic and degenerative disease of the central nervous system (CNS), of unknown etiology and of autoimmune pathogenesis. It preferably affects young people between 20-40 years old, especially women in a ratio of 3: 1. The prevalence in Spain is 80-125 cases per 100,000 inhabitants by gender and age group. In the last decade, an increase in the prevalence and incidence of this disease has been observed in Europe, in the Mediterranean basin and presumably throughout the world. It is the most frequent chronic neurological disease in young adults in Europe and North America; and the most frequent cause of neurological disability in young and middle-aged people in developed countries after traffic accidents. The etiopathogenic origin of MS is not completely known, it is thought to be of a multifactorial origin, with the participation and interaction of different environmental factors (virus, levels of vitamin D, tobacco consumption, dietary excess of salt, obesity, vaccinations, trauma, stress, nutritional habits, intestinal microbiota and toxic consumption) in a genetically predisposed patient (strong association with HLA DRB1 * 1501), which would cause a broad spectrum of alterations in the immune response in the same subject, which in turn would be the cause of the inflammation present in MS lesions. MS affects each person differently, it is known as "the disease of a thousand faces", so it is not always easy to diagnose. The most striking clinical feature in MS is its great variability of symptoms. These symptoms and signs are determined by the location of demyelinating lesions, which can occur throughout the CNS neuroaxis and produce variable disability throughout the course of the disease.

Driving a vehicle improves the quality of life for most people because it is a personal and social good by providing with autonomy. The variability of clinical manifestations in MS is highly relevant when driving a car.

Aims

To assess the relationship between Multiple Sclerosis Composite Functional Scale (MSFC), Multiple Sclerosis Disability Scale (EDSS) and driving performance tests in MS patients compared with healthy controls.

Material and methods

Thirty ambulatory patients (16 women) with defined MS, mean age of 35.57 ± 7.99 years, and mean disease evolution time of 8.1 ± 6.6 years and 15 healthy controls (7 women) with a mean age of 39.93 ± 12.92 were assessed. The EDSS scale was used to assess patients' physical disability. All subjects were assessed using MSFC and driving performance tests (TCB and TVA) requested by the DGT (Spanish Department of Traffic and Licensing) for obtaining and renewing vehicle licenses. The comparison between groups was performed using Fisher's exact test and the Mann-Whitney test. The relationship was determined using Pearson's correlation coefficient test and Spearman's rank correlation coefficient (RHO).

Results

A significant difference was observed in the mean Z-score of the patients' MSFC domains (-0.086 ± 0.88) vs. controls (0.64 ± 0.37) ($p = 0.002$), being worse in patients vs. controls. However, the differences were only significant for the motor aspects (25FW and 9-HPT) for 25FW, patients -0.42 (SD 0.75) vs. controls -0.04 (SD 0.12) ($p = 0.007$); for 9-HPT,

patients 0.17 (SD 1.51) vs. controls 1.47 (SD 0.93) ($p = 0.005$), and not for cognitive function (PASAT), patients -0.11 (SD 1.11) vs. controls 0.51 (SD 0.59) ($p = 0.117$). Compared with controls, the mean value of 2HAND-T, 2HAND-N and the SART was higher in MS patients, although the difference was only significant in 2HAND-T ($p = 0.02$). A statistically significant correlation between MSFC and driving tests was found (2HAND-T $r -0.548$; 2HAND-N $r -0.645$; and SART $r -0.481$, $p < 0.01$). EDSS correlated only with 2HAND-N ($r -0.67$, $p < 0.01$). Of the MSFC components, PASAT Z-score correlated significantly with 2HAND-N ($r -0.57$, $p < 0.01$), and 25-FW Z-score with 2HAND-N ($r -0.51$, $p < 0.01$) and SART ($r -0.62$, $p < 0.01$). There was no significant correlation between 9-HPT Z-score and the driving tests used.

Conclusions

MSFC could be used as a better predictor than EDSS to determine the ability to drive in MS patients, as the latter does not include cognitive dysfunction, and could be preferred when informing patients about the limitations of their disease and its impact on driving vehicles.

3. INTRODUCCIÓN

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Esclerosis Múltiple

3.1.1 Características

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central (SNC), de etiología desconocida y de patogenia autoinmune. Se caracteriza por destrucción de la mielina y de los oligodendrocitos y por un grado variable de destrucción axonal. Como consecuencia de la misma pueden producirse, bien al inicio o bien durante su evolución, déficits motores, sensitivos, autonómicos o cognitivos al afectarse diferentes partes del SNC. Inicialmente, 85% de los casos cursan con episodios de intensidad y duración variable de afectación del SNC llamados brotes, que suelen resolverse¹. Con el curso de la enfermedad, bien por recuperación incompleta o bien por entrar en un curso progresivo (estudios epidemiológicos sugieren que a los 10-15 años de evolución), 50% de los pacientes con forma recurrente remitente (RR) pasan a una forma secundaria progresiva (SP) en la que los déficits neurológicos son permanentes y la discapacidad es irreversible. El 10% de los pacientes presentan una forma clínica primaria progresiva (PP) desde el inicio, la mayoría de ellos generalmente con paraparesia espástica.

Es una enfermedad crónica que ocurre preferentemente en jóvenes entre 20 y 40 años y más en mujeres en una relación de 3:1. Es la enfermedad neurológica crónica más frecuente en adultos jóvenes en Europa y Norteamérica. Representa la primera causa de discapacidad de origen no traumático en adultos jóvenes en países desarrollados².

3.1.2 Epidemiología

La prevalencia de la EM no es homogénea; varía considerablemente de unos países a otros. Es mayor en aquellos países alejados del ecuador. Las tasas más elevadas se han detectado en los países situados más al norte, especialmente aquellos poblados por personas de raza blanca con ancestros escandinavos. Por el contrario, los países en vías de desarrollo, localizados en áreas tropicales y con población no caucásica son los que presentan cifras más bajas de EM³.

En la última década se ha registrado un aumento de la incidencia y la prevalencia de la EM⁴. Debido a este incremento progresivo, en los años noventa se realizó una adaptación de esta clasificación, considerándose como zonas de riesgo bajo las que presentan una prevalencia < 50 casos/100.000 habitantes, riesgo medio entre 50 y 100 casos/100.000 habitantes y alto > 100 casos por 100.000 habitantes².

Hay más de 2,5 millones de personas afectadas en todo el mundo, 700.000 en Europa y más de 50.000 pacientes en España. La prevalencia en España fluctúa de 80 a 125 casos por 100.000 habitantes por género y franja de edad. La incidencia varía entre 3 y 5 casos nuevos por 100.000 habitantes y año (**Figura 1**). Estos datos sitúan a nuestro país en una franja de prevalencia de EM moderada-alta².

PREVALENCIA POR PAÍS (2013)

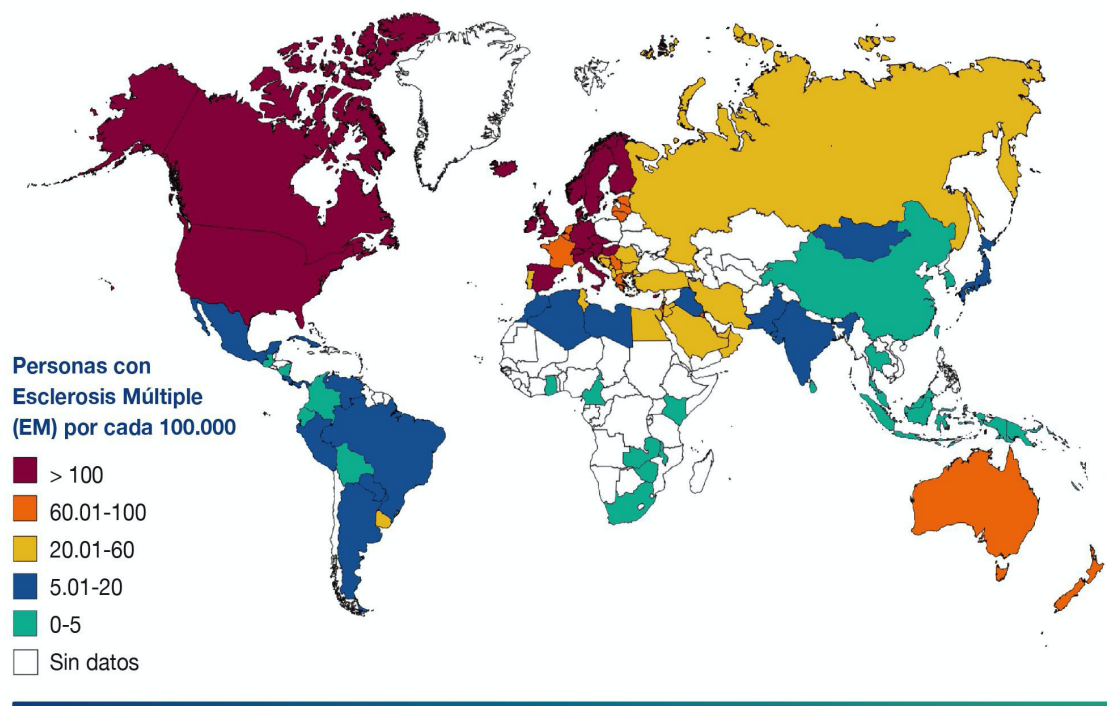


Figura 1. Prevalencia de la esclerosis múltiple por cada 100.000 habitantes. Adaptado de (Milo R. et al 2010 y Koch-Henriksen N. et al 2010)^{5,6}.

El origen etiopatogénico de la EM no es completamente conocido, se piensa en un origen multifactorial, con participación e interacción de diferentes factores ambientales (virus como el Virus Epstein-Barr (VEB), Virus Herpes Tipo 6 (VHH-6), Virus Herpes Simple Tipo 1 (VHS-1), Virus Varicela-Zoster (VVZ), niveles de vitamina D, consumo de tabaco, exceso dietético de sal, obesidad, vacunaciones, traumatismos, estrés, hábitos nutricionales, microbiota intestinal y consumo de tóxicos) en un paciente genéticamente predispuesto (fuerte asociación con HLA DRB1*1501), que originarían en un mismo sujeto un amplio espectro de alteraciones en la respuesta inmunitaria, que a su vez serían las causantes de la inflamación presente en las lesiones de la EM⁷.

De los múltiples factores ambientales que hemos mencionado, hasta el momento sólo la infección por el VEB y el consumo de tabaco tienen resultados consistentes en

todos los estudios con una fuerte evidencia científica⁸.

Las diferencias geográficas de prevalencia de la EM podrían deberse, por un lado, a la susceptibilidad genética a la enfermedad sobre la que actuarían distintos factores ambientales desencadenando el proceso autoinmune, como se ha comentado anteriormente. Por otro lado, jugarían un papel importante los factores socioeconómicos y la disponibilidad de servicios sanitarios para toda la población que permiten un diagnóstico correcto y más precoz gracias a la aparición de equipos de Resonancia Magnética (RM) de alta resolución, a la modificación de criterios diagnósticos y a la supervivencia de los pacientes con EM que ha aumentado tras la aparición de los tratamientos modificadores de la enfermedad⁶.

3.1.3 Fisiopatología

La EM es una enfermedad mediada por el sistema inmunitario. La fuerte asociación entre la esclerosis múltiple y el HLA DRB1 * 1501, que no se observa con otras enfermedades autoinmunes comunes, sugiere que las respuestas de antígeno CD4 + dependientes de células T que implican células B y posiblemente células CD8 + T, podrían determinar la especificidad para el sistema inmune en la esclerosis múltiple. Sin embargo, los antígenos diana de esta respuesta todavía no se conocen⁹.

Los hallazgos de modelos animales y estudios inmunológicos de pacientes con esclerosis múltiple sugieren un cambio en la participación del sistema inmune durante el inicio y la progresión de la enfermedad. Estos hallazgos sugieren que una respuesta inmune periférica dirigida al SNC conduce el proceso de la enfermedad durante la fase temprana, mientras que las reacciones inmunes dentro del SNC dominan la fase progresiva⁹.

El cuadro clínico de la EM es consecuencia de las lesiones anatomopatológicas observadas en el SNC: inflamación, desmielinización, degeneración axonal y gliosis⁷.

(Figura 2).

- El proceso de desmielinización produce una alteración en la conducción saltatoria típica de las vías mielinizadas normales, lentificándose la conducción e, incluso, bloqueándose, dando lugar a la aparición de síntomas de la enfermedad.
- La inflamación por edema, los productos liberados por las células inmunitarias, los productos tóxicos como el óxido nítrico, los anticuerpos y la endocaína, bloquean la transmisión sináptica, alterando la funcionalidad de los axones y, en consecuencia, lentificando la conducción.
- Las propiedades electrofísicas de los axones pueden verse afectadas de forma indirecta por las modificaciones de las células gliales y por las lesiones que aparecen en la sustancia gris, que dan lugar a alteraciones de la conducción por modificarse la transmisión sináptica.

Se pueden presentar dos tipos de episodios de recuperación: los de recuperación rápida de la función, debido a la resolución del edema, a cambios del pH y a la reducción de los infiltrados inflamatorios; y los de recuperación a largo plazo².

Las placas crónicas y la aparición de déficits permanentes se deben a la degeneración axonal y a fallos en los mecanismos reparadores de la conducción. Estudiar y conocer la patogenia de la EM ha permitido el desarrollo de nuevas terapias dirigidas contra los diferentes mecanismos que conducen a la destrucción del tejido nervioso y a promover su regeneración.

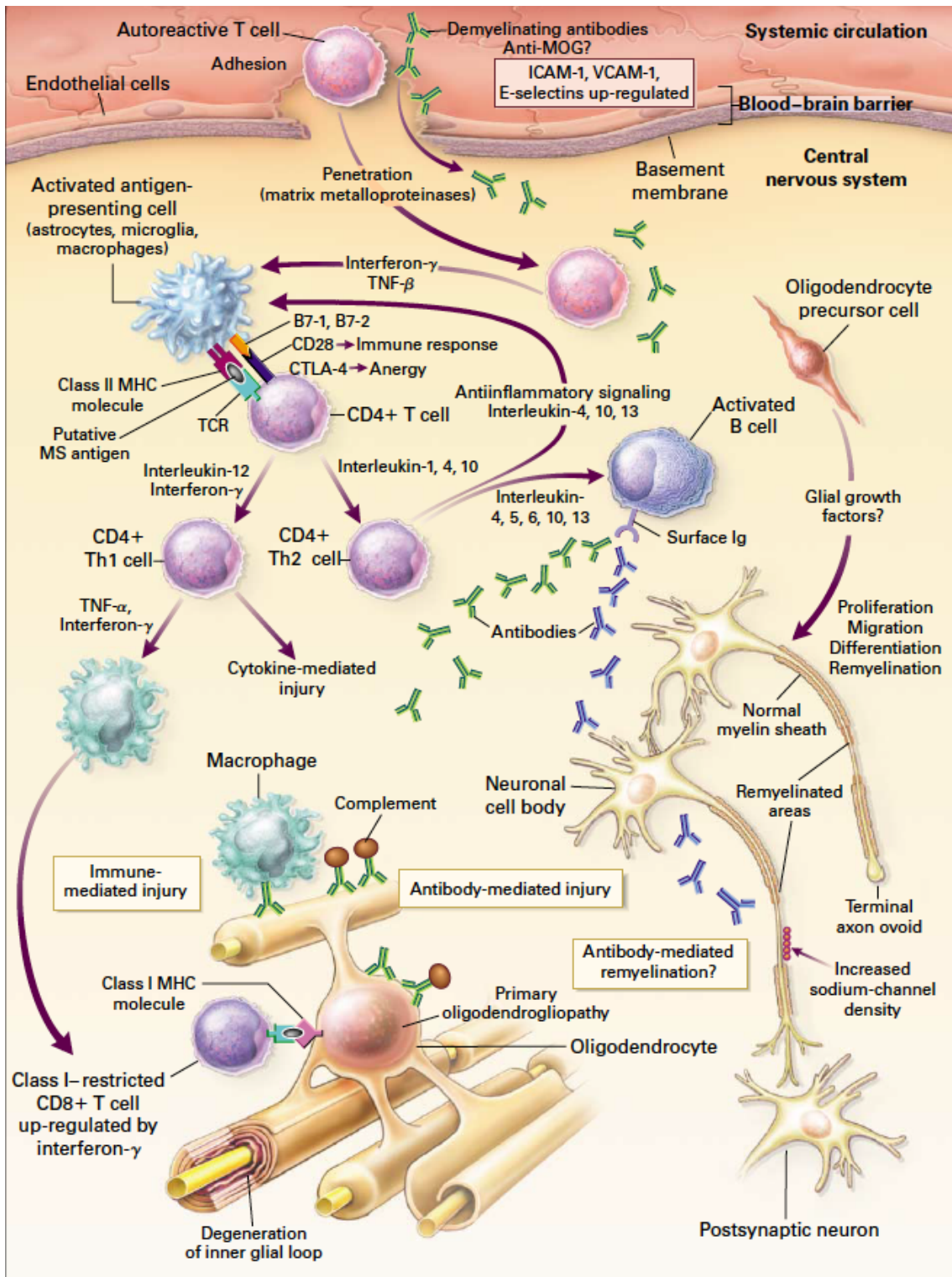


Figura 2. Resumen del proceso patogénico que antecede en la esclerosis múltiple.

Adaptado de Noseworthy et al, 2000¹⁰.

Según lo reflejado en la figura 2, en el proceso patogénico de la EM diferentes factores genéticos y ambientales pondrían en movimiento linfocitos T autorreactivos y anticuerpos desmielinizantes, que gracias a la acción de determinadas moléculas de adhesión endotelial como la VCAM-1, ICAM-1 y selectinas, y la acción de proteasas, cruzarán la barrera hematoencefálica hacia el interior del SNC. Citocinas pro-inflamatorias como TNF e interferón- γ estimulan la expresión de moléculas de superficie que serán presentadas por las células presentadoras de antígenos a los linfocitos T activados. De la unión entre el receptor del linfocito T (TCR) y la molécula de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de las células presentadoras de antígenos resultará la potenciación de esta respuesta contra el antígeno o bien una anergia, en función del tipo de señal resultante de la interacción de diferentes moléculas de superficie co-estimuladoras. Así, ante una respuesta de anergia se produce la secreción de citocinas anti-inflamatorias que facilitan el reclutamiento de más células Th2, que a su vez podrían estimular la producción, patológica o reparadora, de anticuerpos. Por el contrario, si la señal obtenida de la unión del complejo trimolecular estimula la respuesta inmune, la liberación de citocinas con acción pro-inflamatoria pondrán en marcha una cascada de acontecimientos que finalizarán con el daño sobre la mielina y el oligodendrocito. La desmielinización del axón conduce a un bloqueo o enlentecimiento del potencial de acción, a la vez que queda expuesto al daño de otros mediadores solubles como citocinas, anticuerpos y radicales libres. De forma paralela existen diferentes mecanismos que conducen a una reparación de la membrana axonal, como la resolución de la respuesta inflamatoria, relocalización de los canales de sodio en el axón desmielinizado facilitando la restauración de la conducción y remielinización promovida por anticuerpos y por la migración y diferenciación de las células precursoras de oligodendrocitos¹⁰.

3.1.4 Manifestaciones clínicas

La característica clínica más llamativa en la EM es su gran variabilidad de síntomas (**Tabla 1**). La EM afecta a cada persona de forma diferente, por ello no siempre es fácil de diagnosticar. Estos síntomas y signos están determinados por la localización de las lesiones desmielinizantes, que pueden ocurrir a lo largo de todo el neuroeje del SNC².

Los síntomas de comienzo son variables, siendo de mayor a menor frecuencia: alteraciones visuales/óculo-motoras, alteraciones de la sensibilidad, alteraciones motoras, síntomas de tronco cerebral, alteraciones cerebelosas, alteraciones esfinterianas y síntomas cognitivos. Otros síntomas a lo largo del curso de la enfermedad son: fatiga, síntomas paroxísticos, dolor, signo de Lhermitte, epilepsia, narcolepsia, movimientos anormales, afectación del Sistema Nervioso Periférico (SNP), alteraciones sexuales, atrofia muscular y trastornos afectivos^{2, 11, 12}.

Sintomas de EM	En la fase inicial de la EM % de los pacientes	Durante el curso de la EM % de los pacientes
Visuales/óculo-motores	50-53	100
Motores	40-45	88
Sensitivos	40-43	87
Cerebelosos	20-25	82
Génito-urinarios	10-13	63
Cognitivos	5	39

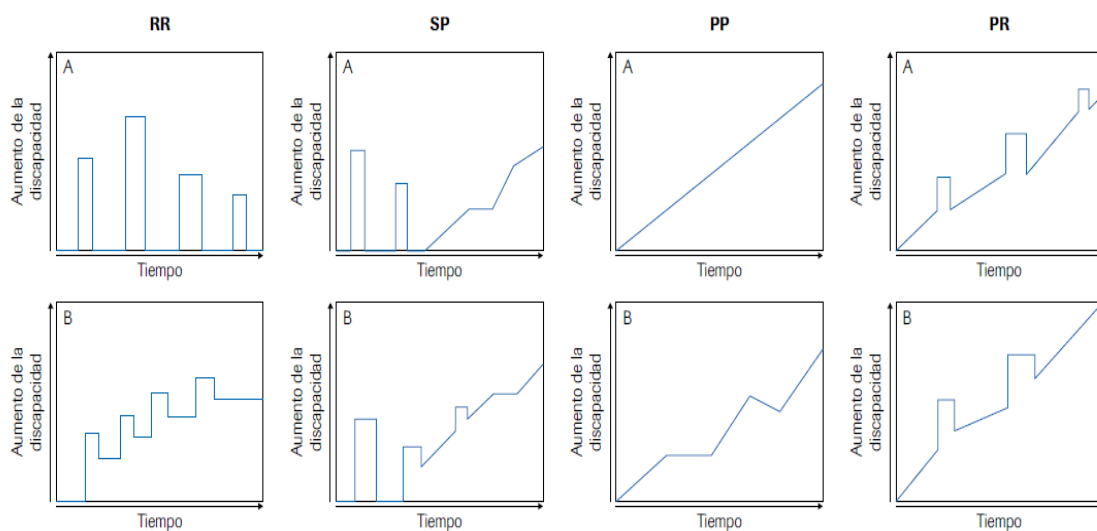
Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple (Síntomas iniciales más frecuentes y durante el curso de la enfermedad). Adaptado de Prieto JM. et al 2014 y Lublin FD. et al 2003^{11, 12}.

3.1.5 Fenotipos clínicos

Los fenotipos de las formas evolutivas se establecieron en 1996 tras la realización de una encuesta a numerosos neurólogos para poder clarificar los términos que se usaban a la hora de definir la evolución de los pacientes¹³ (**Figura 3**).

De los pacientes con EM, 85 % presentan un curso clínico caracterizado por la aparición de episodios o brotes de disfunción neurológica más o menos reversibles, que se repiten cada cierto tiempo y que, a medida que se repiten, van dejando secuelas funcionales neurológicas (forma en brotes o recidivante-remitente (RR)). Tras 10-15 años, 50% de los pacientes pasan del curso en brotes a un curso progresivo (forma secundaria progresiva (SP)). De los pacientes, 10 % muestran un curso progresivo desde el comienzo (forma progresiva primaria (PP)). Un número reducido de pacientes puede presentar, tras un curso progresivo, ocasionales exacerbaciones (forma progresiva-recidivante (PR))⁷.

Formas evolutivas de la EM

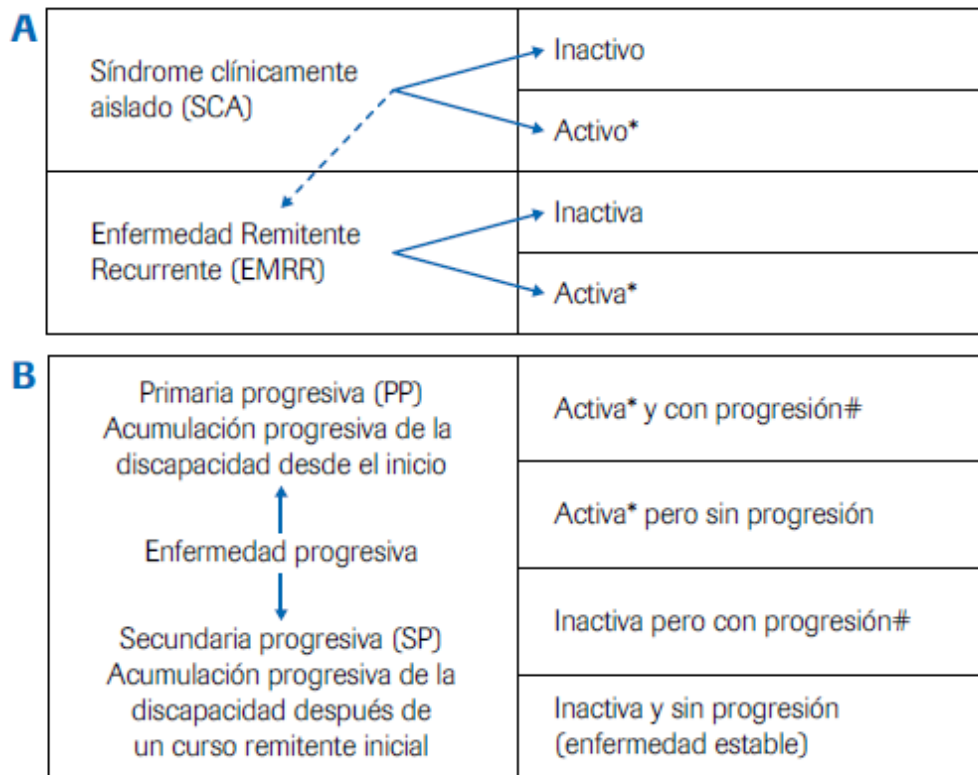


RR: Remitente recurrente; SP: Secundaria progresiva; PP: Primaria progresiva; PR: Progresiva recurrente.

Figura 3. Formas evolutivas de la esclerosis múltiple (RR, SP, PP y PR). Adaptado de Lublin FD. et al. 1996¹³.

En 2013 se revisaron las descripciones de estos fenotipos clínicos incluyendo definiciones más específicas de los términos, así como, datos de RM y otras técnicas¹⁴.

(Figura 4).



*Actividad= episodios clínicos y/o RM (lesiones captantes de gadolinio; lesiones nuevas o aumento de tamaño de las lesiones en T2).

#Progresión medida por evaluación clínica al menos una vez al año.

Figura 4. Descripción de fenotipos para esclerosis múltiple Remitente Recurrente (A) y Progresiva (B). Adaptado de Lublin FD. et al. 2014¹⁴.

Se acordaron una serie de puntos de consenso principales:

- Mantener las definiciones de los fenotipos de 1996, aunque con algunas clarificaciones.
- Incluir nuevos cursos evolutivos como el Síndrome Clínico Aislado (SCA).

- Excluir el Síndrome Radiológico Aislado (RIS): al carecer de signos y síntomas clínicos, la RM es insuficiente para el diagnóstico de EM en estos pacientes.
- La EM PP se considera una forma evolutiva separada debido principalmente a la ausencia de brotes al inicio.
- Se incluye la EM PP dentro del espectro de las formas progresivas de EM.
- No se encuentran datos fisiopatológicos distintos entre las formas SP y PP.
- Modificaciones en el curso evolutivo de la EM: **Actividad y Progresión**
- **Actividad Clínica (Brote):** episodios agudos o subagudos de disfunción neurológica, nueva o con incremento de la previa, que se siguen de recuperación total o parcial, en ausencia de fiebre o infección.
- **Actividad Radiológica (RM):** aparición de lesiones captantes de gadolinio (Gd+) o de nuevas lesiones (o aumento claro del tamaño de las lesiones preexistentes).
- **Progresión:** incremento objetivo y documentado de la disfunción/discapacidad neurológica a lo largo de un periodo de tiempo, sin recuperación.
- La progresión es independiente de los brotes, *solo es aplicable a las formas progresivas* y requiere una evaluación anual.

Las formas Remitentes-Recurrentes (RR) quedan definidas como:

- **SCA:** forma evolutiva aislada que es reconocida como la primera presentación clínica de la enfermedad y que puede estar *inactiva o activa*, en cuyo caso seguramente evolucione a una RR si cumple criterios de diseminación en el tiempo.

- **Formas RR:** pueden estar también activas o inactivas en el último año según haya o no cambios en la RM o cambios clínicos con brotes.

Las formas **SP** y las **PP** se incluyen dentro de un *mismo espectro* y se diferencian según haya habido o no brotes con anterioridad.

Conceptos importantes:

- **Progresión de la discapacidad:** reservar el término para las formas progresivas.
- **Empeoramiento de la discapacidad:** formas remitentes.
- **Progresión sostenida o confirmada de la discapacidad:** aumento de la discapacidad medida por la EDSS que se mantiene durante unos meses.

Puesto que la discapacidad puede mejorar posteriormente, se debe evitar el término “Sostenida”.

- **En la formas en brotes se debe usar “Empeoramiento confirmado de la discapacidad”**
- **En las formas progresivas se debe usar “Progresión confirmada”**

En los últimos años ha habido un cambio conceptual en la definición de las formas evolutivas de la EM, que definen mejor la evolución de una enfermedad muy compleja.

3.1.6 Diagnóstico de la EM

El diagnóstico clínico de la EM se realiza tomando en consideración la existencia de criterios clínicos de diseminación espacial (presencia de síntomas y signos que indiquen la existencia de dos lesiones independientes en el SNC) y de dispersión temporal (2 o más episodios de disfunción neurológica separados en el tiempo). En la actualidad

con la clínica y con la ayuda de los métodos de investigación paraclínicos (Líquido Cefalorraquídeo (LCR), Potenciales Evocados (PE) y RM), es posible descartar con bastante seguridad otras enfermedades, y llegar a un diagnóstico de certeza de la EM en la mayoría de los casos; además el diagnóstico se realiza cada vez de forma más precoz tras el comienzo de la enfermedad⁷.

Los hallazgos característicos del LCR en EM son: elevación moderada de las células y proteínas totales (40%) en los pacientes, elevación de las gammaglobulinas (70%), de la IgG (80%), índice IgG elevado y presencia de bandas oligoclonales (90%). El estudio del LCR es importante no sólo para el diagnóstico, sino también para la identificación y predicción de la evolución de los pacientes.

Los PE son otro parámetro para el diagnóstico de la EM. Se usan para la valoración de algunas vías nerviosas.

La RM permite descartar otras enfermedades, demostrar lesiones desmielinizantes, determinar los criterios de diseminación espacial y temporal, monitorizar la actividad de la enfermedad en los ensayos clínicos y avanzar en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad².

Ha habido diferentes propuestas de criterios diagnósticos, pero los más utilizados, hasta hace unos años, fueron los establecidos por el comité presidido por Poser (1983)¹⁵, que contemplaba datos clínicos y paraclínicos y definía con exactitud los aspectos que desarrollaba. Los criterios diagnósticos de Poser¹⁵ permitían clasificar a los pacientes en cuatro grados de certeza diagnóstica (definida o probable por la clínica aislada y definida o probable con apoyo de laboratorio) combinando criterios clínicos y utilizando pruebas complementarias de imagen, estudios del líquido cefalorraquídeo y neurofisiológicos. Estos criterios permitían un diagnóstico muy certero, pero no un diagnóstico temprano de la enfermedad. La progresiva incorporación de evaluaciones paraclínicas, especialmente

imágenes, para complementar los hallazgos clínicos ha permitido un diagnóstico más temprano, más sensible y más específico¹⁶. Ante las evidencias crecientes de la importancia del diagnóstico precoz de la EM, un comité de expertos presidido por McDonald propuso unos nuevos criterios diagnósticos basados, sobre todo, en la Diseminación en el espacio (DIS) y Diseminación en el Tiempo (DIT) valorada mediante RM¹⁷. Los primeros criterios de McDonald se publicaron en 2001, pero los nuevos datos, la tecnología emergente y el consenso en evolución requieren un nuevo examen periódico de los criterios de diagnóstico y su utilidad, siendo revisados más tarde en 2005, 2010 y en 2017. Estos criterios permiten adelantar el diagnóstico de EM de forma significativa, y definir de forma más precisa las formas primarias progresivas, así como el SCA. Simplifica el proceso diagnóstico de la EM disminuyendo los falsos positivos, dado que los criterios están basados en la ubicación y no solo en el número de lesiones.

En este trabajo se han utilizado los criterios de McDonald 2010¹⁸. Los criterios de McDonald 2010 para el diagnóstico de la esclerosis múltiple son ampliamente utilizados en la investigación y la práctica clínica, cuyas características se muestran a continuación¹⁸. **Tablas 2, 3, 4 y 5.**

DIS puede demostrarse por ≥ 1 lesión^a en T2 en al menos 2 de 4 áreas del SNC:

- Periventricular
 - Yuxtacortical
 - Infratentorial
 - Médula espinal^b
-

Tabla 2: Criterios de RM de McDonald 2010 para demostración de DIS.
Basado en Swanton et al. 2006, 2007^{19, 20}.

^a No se requieren lesiones captantes de gadolinio para DIS.

^b Si un paciente tiene un síndrome de tronco del encéfalo o médula espinal, las lesiones sintomáticas son excluidas de los criterios y no se contabilizan.

DIS: Diseminación de lesión en espacio; RM: Resonancia magnética; SNC: Sistema Nervioso Central.

DIT puede demostrarse por:

- Una nueva lesión T2 y/o lesión(es) captantes de gadolinio en RM en el seguimiento, con respecto a la basal, independientemente del momento de la RM basal.
 - Presencia simultánea de lesiones captantes de gadolinio asintomáticas y lesiones no captantes en cualquier momento.
-

Tabla 3. Criterios de RM de McDonald 2010 para demostración de DIT.
Basado en Montalban et al. 2010²¹

DIT: Diseminación lesión en tiempo; RM: Resonancia magnética.

EM PP puede ser diagnosticada en pacientes con:

- Un año de progresión de la enfermedad (determinada retrospectivamente o prospectivamente)
- Al menos 2 de los 3 criterios siguientes ^a:
 - a) Evidencia de DIS en el cerebro basado en ≥ 1 lesión T2^b en al menos 1 área característica para EM (periventricular, yuxtacortical, o infratentorial)
 - b) Evidencia de DIS en la médula espinal justificado por ≥ 2 lesiones T2^b en la médula.
 - c) LCR positivo (evidencia de bandas oligoclonales y/o elevación del índice de IgG)

Tabla 4. Criterios de McDonald 2010 para diagnóstico de EM PP. Adaptado de Polman et al. 2010¹⁸.

^a Si un paciente tiene un síndrome de tronco del encéfalo o médula espinal, todas las lesiones sintomáticas son excluidas de los criterios.

^b No se requieren lesiones captantes de gadolinio.

DIS: Diseminación de lesión en espacio; EMPP: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva; IgG: Inmunoglobulina G; LCR: Líquido Cefalorraquídeo.

Presentación clínica	Datos adicionales para el diagnóstico
1. ≥ 2 ataques (brotes) ≥ 2 lesiones	Ninguno
2. ≥ 2 ataques (brotes) Evidencia clínica objetiva de 1 lesión	DIS demostrado por: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 lesión en T2 por RM en 2 de 4 regiones del SNC típicas de EM: (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal) ó <ul style="list-style-type: none"> Esperar otro ataque en un sitio diferente del SNC
3. Un ataque (brote) con evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	DIT demostrado por: <ul style="list-style-type: none"> RM (presencia simultánea de lesiones Gd+ asintomáticas y lesiones Gd- en cualquier tiempo) ó una nueva lesión en T2 y/o lesiones Gd+ en la RM de seguimiento independientemente de la basal. ó <ul style="list-style-type: none"> Segundo ataque clínico
4. Un ataque (brote) Evidencia clínica objetiva de una lesión (presencia monosintomática o SCA)	DIS y DIT demostrado por: DIS por: <ul style="list-style-type: none"> Una o más lesiones por RM consistentes con EM (Igual que en punto 2) y DIT por: <ul style="list-style-type: none"> RM (igual que en punto 3) ó <ul style="list-style-type: none"> Segundo ataque clínico

Tabla 5. Criterios de McDonald 2010 para diagnóstico de EM. Adaptado de Polman et al. 2010¹⁸.

DIS: Diseminación lesión en espacio; DIT: Diseminación lesión en tiempo; EM: Esclerosis Múltiple; Gd: Gadolínico; RM: Resonancia Magnética; SCA: Síndrome clínico aislado.

Las revisiones de los criterios de McDonald de 2010 permiten, en algunos casos, un diagnóstico más rápido de EM, con una especificidad y/o sensibilidad equivalente o mejorada en comparación con los criterios anteriores y, en muchos casos, aclara y simplifica el proceso de diagnóstico con menor requerimiento de exámenes de RM.

Estos criterios revisados de McDonald para el diagnóstico de EM deben aplicarse sólo cuando los pacientes han experimentado un SCA típico (o paraparesia

progresiva / síndrome cerebeloso / cognitivo en el caso de sospecha de EM PP). La realización de un diagnóstico rápido y preciso de la esclerosis múltiple va a permitir un manejo adecuado (inicio del tratamiento u observación), teniendo en cuenta el riesgo que supone un diagnóstico erróneo en una época con un número creciente de opciones de tratamiento para la esclerosis múltiple, con una gran variabilidad de efectos secundarios.

3.1.7 Tratamiento en la EM

Hay que clasificarlo en: **a)** tratamiento con base inmunológica (tratamiento del brote agudo), **b)** tratamiento para modificar la historia natural de la enfermedad, **c)** tratamiento sintomático y **d)** tratamiento rehabilitador. El tratamiento de la EM debería consistir en una combinación de todos ellos, según las necesidades de cada paciente.

En la actualidad no hay tratamiento curativo para la EM. La estrategia terapéutica actual para modificar la historia natural de la enfermedad se basa en reducir el riesgo de los brotes y la progresión de la discapacidad. El arsenal terapéutico disponible hoy en día se ha incrementado notablemente, así como la complejidad de su uso. A medida que se avanza en la comprensión de la patogenia, se van dirigiendo los objetivos terapéuticos hacia el control de aspectos más específicos de la inmunidad y orientados en función de características individuales de los pacientes, lo que brinda una oportunidad para realizar un tratamiento individualizado en cada uno de ellos^{22, 23}.

Así, en el tratamiento modificador de la enfermedad hay que tener en cuenta las variables relacionadas con el fármaco y el paciente y la relacionada con la enfermedad a la hora de administrar el tipo de tratamiento, de forma que la adherencia a éste sea lo más efectiva posible. **Tabla 6.**

Agente	Dosis y administración	Indicación	Mecanismo de acción
Acetato de Glatiramero Copaxone®	20 mg/d (SC) 40 mg x 3/sem	<ul style="list-style-type: none"> - Reduce frecuencia de brotes en pacientes con CIS y EMRR. - Enlentece la acumulación de la discapacidad física. 	<ul style="list-style-type: none"> - Puede mimetizar y competir con la PBM en la presentación del antígeno, en lugar del autoantígeno al unirse al MHC de las células presentadoras (APC). - Promueve las repuestas celulares Th2 (secretoras de citocinas anti-inflamatorias) e incrementa las células reguladoras CD4+ (Tregs). - En el SNC secreción de factores neurotróficos y las B regs (EAE). - Reduce las lesiones en RM en 35%.
Interferón beta-1a Avonex®, Avonex PS Pegi-IFN, Plegridy®,	30 µg IM 1x/semana 125 µg 1 iny SC/15 días	<ul style="list-style-type: none"> - Reduce frecuencia de brotes (32%) en CIS y EM RR. - En formas 2ªmente progresivas con actividad inflamatoria enlentece la discapacidad física. 	<p>IFN-1a IM reduce N° de lesiones en T2 33%. Pegi-IFN: 36% TAB, 54% EDSS, 86% Gd+</p>
Interferón beta-1a, Rebif®	22- 44 µg SC 3x/semanal	<ul style="list-style-type: none"> - Reduce la frecuencia de brotes 29-33 % en pacientes con EM RR y en CIS. - En formas 2ªmente progresivas con actividad inflamatoria enlentece la acumulación de la discapacidad física. 	<ul style="list-style-type: none"> - Modula al sistema inmune; reduciendo la migración de las células T autoreactivas activadas de la sangre al SNC por disminuir la producción de moléculas de adhesión e incrementando la producción de metaloproteasas en el endotelio vascular del SNC (BHE). - Inhiben la generación de citocinas Th1 proinflamatorias (TNFα, IFNγ, IL-12). - Incrementa el número y función de las células reguladoras CD4 y CD8.

			<ul style="list-style-type: none"> - INF-1a sc. Reduce las lesiones en RM en 78%. - IFN-1b sc. Reduce el N° de lesiones activas en RM 83%, el volumen T2 17,3%
Interferón beta-1b, Betaferon® Interferon beta-1b Extavia®	250 µg SC días alternos.	<ul style="list-style-type: none"> - Reduce la frecuencia de brotes 34% en pacientes con EM RR y en CIS. - En formas 2ªmente progresivas con actividad inflamatoria enlentece la acumulación de la discapacidad física. 	
Natalizumab Tysabri®	300 mg/ IV/mes	<ul style="list-style-type: none"> - 2ª línea de tratamiento en adultos con EM remitente recurrente, tras el fallo de interferones o como 1ª línea en pacientes con una EM grave de rápida evolución. - Enlentece la acumulación de la discapacidad física. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, se une a la subunidad alfa 4 de la integrina VLA4 y bloquea la unión con su receptor VCAM1. - TAB: 68% frente a placebo, durante los 2 años de estudio. - Reduce las lesiones en T2 en RM en 83%. - Disminuye el riesgo de la progresión de la discapacidad en un 54% a las 24 semanas.

<p>Fingolimod Gilenya®,</p>	<p>0,5 mg vía oral/día</p>	<p>-2ª línea de tratamiento en adultos con EM remitente recurrente, tras el fallo de interferones o como 1ª línea en pacientes con una EM grave de rápida evolución.</p> <p>-Enlentece la acumulación de la discapacidad física.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Es un análogo estructural de la esfingosina que modula los receptores para esfingosina-1-P (S1P). Secuestra los linfocitos en ganglios linfáticos. - TAB: 52% vs IFN β1a IM a un año y 61% en pacientes con elevada actividad a pesar de tratamiento previo con IFN. - Reduce las lesiones en T2 en RM en 74%. - Disminuye el riesgo de la progresión de discapacidad un 30 % a 3 meses , y se confirma a los 6 meses (37%) vs placebo a 2 años. - Disminuye la atrofia cerebral un 38% vs placebo. 40% vs IFN β1a IM a un año.
<p>Mitoxantrona Novantrone®</p>	<p>12 mg/m² de superficie corporal/3 meses. Infusión IV en 10-15 min.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - En 2ª línea en formas EMRR de alta actividad con brotes frecuentes y progresión de la discapacidad, junto con incremento de la carga lesional en T2 o T1 +Gd, respecto a la previa, estando en TT° inmunomodulador. - En formas 2ªmente progresivas con actividad inflamatoria, con las mismas características que el caso anterior. 	<ul style="list-style-type: none"> - TAB: Reducción en un 66% frente a placebo.

Teriflunamida Aubagio®	14 mg 1c/día vo	<ul style="list-style-type: none"> - 1ª línea de tratamiento en adultos con EM remitente recurrente. - Enlentece la acumulación de la discapacidad física. 	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibe la enzima DHODH, y así la síntesis de novo de pirimidinas. -TAB: 31,5 % frente a placebo (TEMSo), 36,3% (TOWER). - Reduce las lesiones en T2 en RM en 69% (TEMSo). - Disminuye el riesgo de la progresión de la discapacidad en un 30% a las 12 semanas.
Dimetilfumarato Tecfidera®,	120 mg via oral 1/12 h (1 semana) 240 mg vo 1cp /12h	<ul style="list-style-type: none"> - 1ª línea de tratamiento en adultos con EM remitente recurrente. - Enlentece la acumulación de la discapacidad física. 	<ul style="list-style-type: none"> - Activación de la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2) (Nrf2), regula a la alza los genes antioxidantes. - TAB: 49% vs placebo (análisis integrado de los Pivotales). - Reduce las lesiones en T2 en RM en 78%. - Disminuye el riesgo de la progresión de discapacidad a 3M 32% vs placebo.
Alemtuzumab Lemtrada®	12 mg/día 5 días (1º año) Infusión IV en 4 horas. Premedicación y profilaxis Aciclovir 200 mg/12h/1 mes, 12mg/día 3 días (2º año y sucesivos si es necesario).	<ul style="list-style-type: none"> - 1ª o 2ª línea de tratamiento en adultos con EM remitente recurrente con enfermedad activa por clínica o RMN. - Enlentece la acumulación de la discapacidad física. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticuerpo monoclonal humanizado anti CD52. - TAB: Reducción en un 54,9% frente a IFN β1a 44 % (Naive-MS CARE I), 49,4% (Tras fallo DMT-MS CARE II). - Reduce lesiones T2: 16% (CARE I) y 32% (CARE II). - Reduce la atrofia cerebral (BPF): 42% (CARE I) y 23%(CARE II). - Disminuye progresión y discapacidad a 6 meses: 30% y 42% respectivamente.

Cladribina Mavenclad®	3,5 mg/kg/ distribuidos en 2 años (1,75 mg/kg /año)	- Tratamiento en adultos con EM remitente recurrente MUY ACTIVA por clínica o imagen.	- Análogo de nucleósido de desoxiadenosina - TAB: 57,6 % frente a placebo (CLARITY) - Reduce las lesiones en T2 en RM en 61,7% (CLARITY). - Disminuye el riesgo de la progresión de la discapacidad en un 47% a las 12 semanas.
Ocrelizumab Ocrevus®	600 mg/IV/6 meses, (1º infusión, 600 mg distribuidos en 300 mg/IV/15 días)	- Tratamiento en adultos con formas recurrentes de EM (EMR) con actividad clínica o de imagen y en EM Primaria Progresiva temprana (duración de la enfermedad y nivel de discapacidad) con actividad inflamatoria en pruebas de imagen.	- Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti CD20. - Estudios OPERA II (RR) y ORATORIO (PP) - Reducción TAB: 47% frente a INFB1a 44 (EMRR) - Lesiones T2: 83%, T1Gd+: 95%. - Reducción de la discapacidad en la EDSS a las 12 semanas 24% (EMPP)

Tabla 6. Tratamiento inmunomodulador para modificar la historia natural en Esclerosis Múltiple: Farmacología, indicaciones y dosis. Adaptado de Smith B et al 2010²⁴; McDonagh M et al 2014²⁵; Deeks ED 2018²⁶; Roche 2018²⁷. Citas ²⁴⁻²⁷.

Ab: Anticuerpo; APC: Célula Presentadora de Antígeno; BHE: Barrera Hematoencefálica; CIS: Clinical Insolated Syndrome; cp: comprimido; d: día; DHODH: dihidroorotodeshidrogenasa; EAE: Encefalitis Aguda Experimental; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EM: Esclerosis Múltiple; EMRR: Esclerosis múltiple Recurrente Remitente; EMPP: Esclerosis múltiple Primaria Progresiva; Gd: Gadolinio; INF: interferón; IV: intravenoso; mg: miligramos; kg: kilogramo; M: Mes; MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad; PBM: Proteína básica de la mielina; PP: Primaria Progresiva; RM: Resonancia Magnética; RR: Remitente Recurrente; SC/sc: subcutáneo; sem: semana; SNC: Sistema Nervioso Central; TAB: Tasa anualizada de Brotes; TTº: Tratamiento; vo: vía oral; µg: microgramos.

El uso de estos fármacos modificadores de la enfermedad en fases tempranas de la misma reduce la tasa anual de brotes y la aparición de nuevas lesiones inflamatorias en la RM, así como una reducción en la acumulación de la discapacidad a largo plazo.

Figuras 5 y 6.

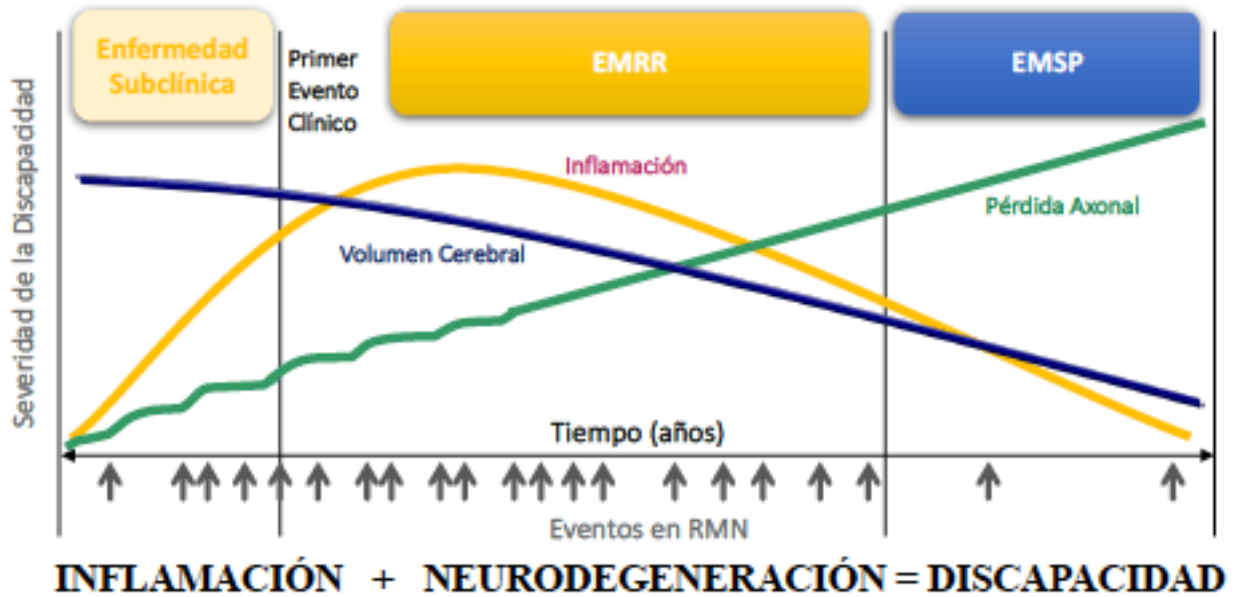


Figura 5. Fases de la esclerosis múltiple. Imagen adaptada de Compston A. et al 2008²⁸

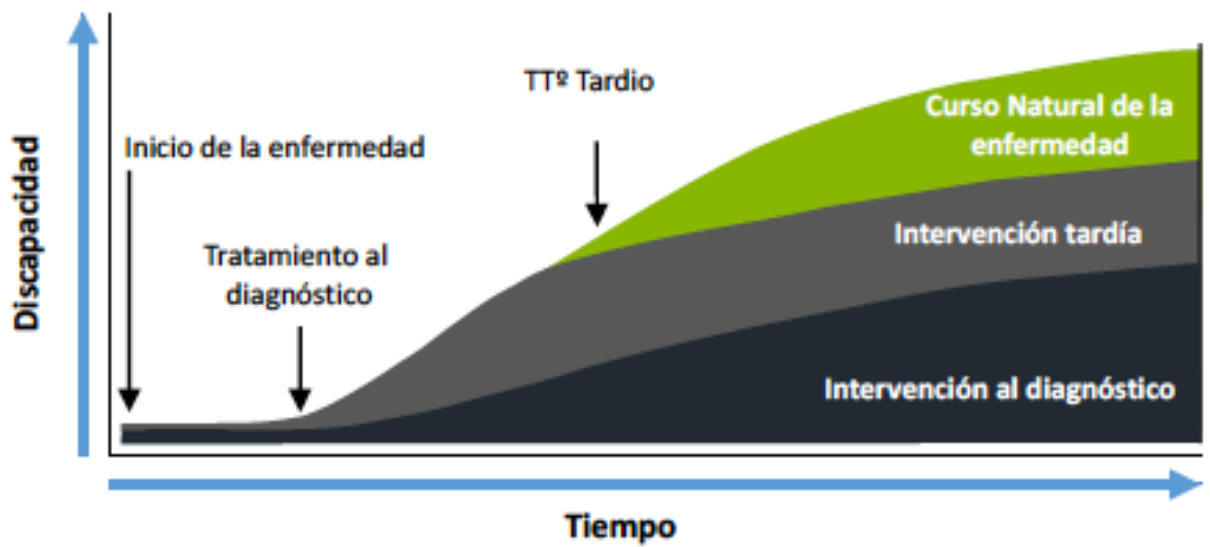


Figura 6. Tratamiento precoz y eficacia, curso natural de la enfermedad y reducción de discapacidad a largo plazo en función del momento de la intervención terapéutica. Adaptado de Miller JR. 2004²⁹.

3.2 Conducción de un vehículo

En los tiempos actuales conducir un vehículo es un bien social y puede ser fundamental, y con frecuencia un requisito indispensable para obtener un empleo o para desplazarse al lugar de trabajo, por no mencionar el uso en el tiempo libre o la autonomía que confiere. Debido al desarrollo económico reciente en nuestro país, un número cada vez de jóvenes tienen la capacidad adquisitiva para adquirir un coche. Se entiende por ello que muchos pacientes se muestren reticentes al confrontarles con la conveniencia de abandonar una práctica tan importante³⁰. *“La posesión del permiso de conducción es, más allá de una imperiosa necesidad para muchas personas, un indudable derecho de todo ciudadano”*³¹.

Manejar una máquina tan compleja como un automóvil bajo las condiciones de tráfico habituales significa poner a prueba funciones nerviosas enormemente complejas. Es difícil encontrar en la vida cotidiana alguna otra actividad de parecida complejidad, que sea realizada a diario por un número tan elevado de ciudadanos y que conlleve implicaciones tan importantes sobre la salud³².

La actividad de conducir es un acto visomotor complejo que pone a prueba la funcionalidad del sistema nervioso y en la que están implicadas múltiples funciones físicas y cognitivas. Además de requerir integridad de los órganos sensoriales y mantener un estado de alerta, el proceso es extremadamente sensible a perturbaciones del sistema de atención, así como a algunas formas de disfunción cortical³⁰. Debe de existir una interacción estímulo-respuesta entre determinadas aferencias sensoriales (visuales especialmente, pero también acústicas y olfativas) y una determinada acción motora (manejo de la rueda del volante, de pedales, palancas, etc..) acorde con las circunstancias (frenado, giros, etc..). Por tanto, los sistemas neurales necesarios para que la acción de conducir un vehículo convencional pueda realizarse correctamente son cuatro: **1)**

perceptivos (sistemas sensoriales, como visión, audición, olfato, etc.); **2)** sistemas de mantenimiento de la atención; **3)** conocimiento o capacidad cognitiva del individuo; y finalmente, **4)** las respuestas vinculadas a la función motora del cerebro. Cada uno de estos niveles de función neural ejecutan su actividad de manera interactiva con los restantes ³².

El diagnóstico de la EM no significa automáticamente que el afectado sea incapaz de conducir un vehículo. Alrededor de 77% de las personas con EM siguen conduciendo después del diagnóstico³³. Los que siguen conduciendo lo hacen con menos frecuencia que los conductores sin alteraciones neurológicas, y tienen un mayor riesgo de accidentes de coche³⁴.

Entre las enfermedades neurológicas que limitan la aptitud para conducir según el Reglamento General de Conductores de la Dirección General de Tráfico, no figura la EM de forma específica, aunque sí muchos de los síntomas que pueden aparecer en esta enfermedad de forma transitoria o permanente a lo largo de su evolución, tales como la reducción de las funciones motoras, sensoriales, coordinación, temblor y alteraciones cognitivas³². A ello hay que añadir la fatiga, las alteraciones del sueño, los problemas de esfínteres o la depresión, tan común en estos pacientes. El deterioro cognitivo es un hecho frecuente y presente, en algunos casos en fases precoces de la enfermedad¹. La tasa de prevalencia es de 40% y 65%, sin ninguna clara diferencia entre sexos.

Entre 40% y 50% de personas con EM presentan alteraciones cognitivas leves o moderadas (sólo implicación de algún dominio cognitivo) y 10% presentan déficit cognitivo más grave o demencia franca. La disfunción cognitiva es más importante en las formas progresivas de la enfermedad que en las formas no progresivas, con un mayor rango de dominios afectados. Y de éstas, hay mayor grado de afectación en las formas

secundariamente progresivas en relación con las primariamente progresivas (mayor duración de la enfermedad en las primeras)³⁵.

La presencia de alteraciones cognitivas suele ser de las principales causas de incapacidad en los pacientes con EM y repercute en aspectos tan importantes de su vida como: el trabajo, las relaciones sociales, las relaciones familiares y la calidad de vida³⁶⁻³⁸. Los dominios cognitivos más comúnmente alterados en la EM incluyen: memoria, atención, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento de la información y habilidades visoespaciales³⁹. La deficiente velocidad del procesamiento de la información se identifica como un factor clave en la EM y se observa en 20-30% de los pacientes⁴⁰. Este procesamiento ralentizado de la información puede afectar la capacidad de un individuo para completar tareas y hacer frente a un trabajo exigente⁴¹. Hasta 25% de los pacientes con EM tienen deficiencias en la atención, especialmente en funciones complejas como la atención selectiva y dividida⁴². Por tanto, la evaluación de las funciones cognitivas es indudablemente importante en pacientes con EM.

Sin embargo, no es aconsejable confiar en la consulta neurológica de rutina. Los síntomas cognitivos generalmente están ocultos por déficits más visibles (p. ej., motores, sensoriales, cerebelosos, etc.), y pueden enmascarse con quejas emocionales, como depresión, fatiga o dolor y la mayoría de las veces no son reconocidos por los pacientes⁴³. No siempre se relacionan con la discapacidad física, el tiempo de evolución o la forma clínica (RR, SP, PP), por lo que se hace necesaria la realización de test neuropsicológicos con el fin de ver si éstos influyen en la conducción.

Los síntomas de la EM que pueden suponer diversos obstáculos para la conducción correcta de un vehículo, son especialmente: los problemas de movilidad, la fatiga y las dificultades visuales. Además, la espasticidad es un síntoma motor que se ha implicado en una cognición y un rendimiento de conducción deficientes. Actualmente,

los avances en la tecnología facilitan que los vehículos se puedan modificar y adaptar a las necesidades de cada paciente. En el caso de sufrir problemas de movilidad, por ejemplo, hay ciertas adaptaciones en el vehículo que pueden suplir estas incapacidades y permitir al afectado conducir correctamente y con seguridad. Para modificar el vehículo, la persona con EM tendrá que acudir a un profesional o taller especializado en este campo para adaptar el vehículo. Dichas modificaciones o adaptaciones deben estar homologadas. Esta adaptación sólo será necesaria si la enfermedad afecta a algunas facultades del conductor. Los vehículos pueden salir con las modificaciones y/o adaptaciones de serie o efectuarse antes o después de la matriculación. Estas adaptaciones las realizan los profesionales de los centros médicos autorizados para la revisión de carnets de conducir.

Después de adaptar el vehículo se debe pasar la Inspección Técnica de Vehículos (ITV). Dependiendo del vehículo que se conduzca y el tipo de discapacidad, existen diferentes posibilidades de adaptaciones para mejorar la conducción. Para conducir un coche se puede disponer de un volante de manejo más fácil y/o sistema de frenos adaptado que compensa la falta de fuerza, controles manuales mecánicos que permiten el manejo del acelerador y del freno utilizando las extremidades superiores y los sistemas de servofreno y servoacelerador que pueden compensar la falta de fuerza y control en los brazos. En el caso de conducir una furgoneta, existen vehículos con suelo bajo y equipado con rampa, o con un pequeño elevador, además, una serie de adaptaciones permiten acceder hasta el asiento del conductor o bien conducir desde una silla de ruedas^{31, 44}.

Por otro lado, no hay que olvidar que muchos síntomas en estos pacientes aparecen en momentos concretos a lo largo del día que no permiten conducir y de los cuales el afectado debe ser consciente para no provocar ninguna situación de riesgo.

3.3 Medidas de evaluación

3.3.1 Medidas de evaluación de discapacidad en EM

Las escalas son necesarias para cuantificar el impacto de la enfermedad, documentar la evolución clínica y comparar la eficacia de los tratamientos en los ensayos clínicos. Una escala se evalúa mediante las siguientes propiedades: validez, fiabilidad y sensibilidad⁴⁵.

Para evaluar la discapacidad física en EM se utiliza habitualmente la EDSS (acrónimo del inglés, Expanded Disability Status Scale), descrita por Kurtzke, que es el test clínico más usado en investigación y es fácil de utilizar en la práctica clínica diaria. Está basado en el examen neurológico de 8 sistemas funcionales (visual, afectación de tronco cerebral, motor, sensitivo, cerebelo-vestibular, vésico-esfinteriano y sexual, mental y otros) y la capacidad del paciente para la deambulación. Consta de 20 grados en una escala del 0 (examen normal) al 10 (muerte debida a la EM) con intervalos de 0,5 puntos. Como ventajas, destacan su amplio uso, su aceptación por las agencias reguladoras y su demostrada validez, pero tiene escasa sensibilidad para valorar los síntomas cognitivos y la función de miembros superiores, y además es poco reproducible^{1, 45-47}.

Del EDSS 0 al 3,5 se definen los distintos grados en función de la combinación de puntuaciones de los sistemas funcionales. A partir del EDSS 4,0 los grados se definen en función de la afectación de la marcha. El EDSS 7,0 define que el paciente está restringido a la silla de ruedas y que no puede caminar más de 5 metros incluso con ayuda. La utilización de la EDSS junto con otras escalas complementarias permite obtener una visión global de la afectación producida por la enfermedad. **(Figura 7).**

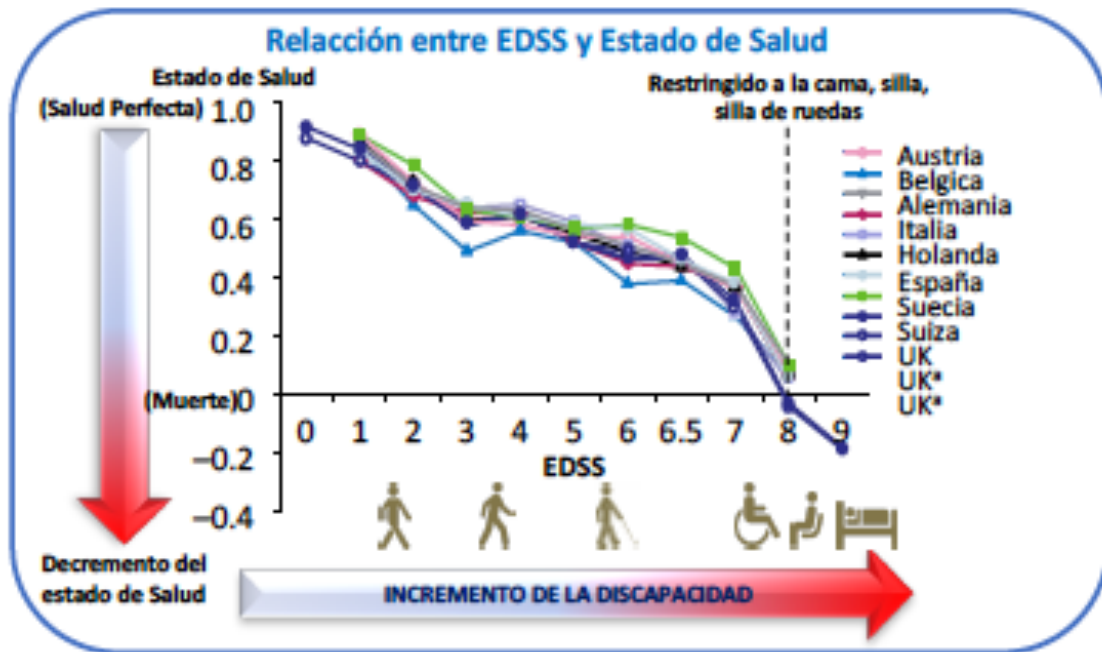


Figura 7. Relación entre la EDSS y el estado de salud.

La carga de EM aumenta con la progresión de la discapacidad.^a Utilizar el score <0 indica que los pacientes sienten que su estado de salud es peor que estar muerto. Figura Adaptada de (Naci, H et al. 2010)⁴⁸.

Por ello, en 1994, la National Multiple Sclerosis Society desarrolló el MSFC (acrónimo del inglés, Multiple Sclerosis Functional Composite), llevado a cabo por un grupo de trabajo del comité asesor para ensayos clínicos de fármacos nuevos en la EM con el fin de mejorar estas áreas deficitarias. Concluyeron que la nueva variable debía cumplir una serie de premisas: **1)** debía ser multidimensional para reflejar la variabilidad clínica de la enfermedad entre los pacientes y a lo largo del tiempo, **2)** debía cambiar independientemente del tiempo y **3)** debían tenerse en cuenta dimensiones clínicas que no habían sido consideradas previamente, como la función cognitiva⁴⁹.

El MSFC incluye test cuantitativos de la función de las piernas (Test de los 25 pies - T25P-), función de los brazos (Test de los 9 palitos - 9HPT-) y función cognitiva (Paced Auditory Serial Additional Test -PASAT- versión 3 segundos). El test de los 25 pies estudia la función de los miembros inferiores y de la marcha, para poder aplicarlo es necesario disponer de un cronómetro y de una distancia de recorrido marcada de 7,62

metros (25 pies). La prueba consiste en calcular el tiempo necesario para caminar esa distancia. El paciente tiene que recorrer esa distancia, primero de ida y después de vuelta, lo más rápido que pueda. Se permite el uso de ayudas para caminar (apoyo o andador). La variable utilizada es el promedio del tiempo utilizado en ambos recorridos medido en segundos. La prueba 9HPT mide la función de las extremidades superiores y las manos. Es preciso disponer de una tabla con 9 agujeros, 9 “palitos” y un cronómetro. Se debe introducir de uno en uno los palitos en los 9 agujeros e inmediatamente después retirarlos también de uno en uno, lo más rápido posible. Primero se realiza con la mano dominante dos veces y seguidamente con la mano no dominante otras dos veces. La variable utilizada es el promedio del tiempo necesario para introducir y retirar los 9 palitos medido en segundos. El PASAT es la medida para la función cognitiva, evalúa principalmente la atención, velocidad de procesamiento y el cálculo. Para llevarlo a cabo es preciso disponer de una grabación en la que se nombren diferentes cifras con un intervalo concreto (2 o 3 segundos), en nuestro caso, la versión de 3 segundos, y una plantilla para apuntar los resultados. El paciente debe sumar cada nuevo dígito al inmediatamente previo. La variable resultado es el número correcto de sumas de un total de 60 preguntadas.^{1, 46, 49, 50}

Para poder estandarizar los resultados obtenidos de cada escala se utiliza el Z-score, que es el número de desviaciones estándar que la puntuación del paciente se encuentra por encima o por debajo de la puntuación media. La dirección del Z-score es similar para todas las escalas, es decir que, puntuaciones mayores siempre se correlacionan con mejores resultados.

El MSFC es una escala cuantitativa, estandarizada y reproducible utilizada para la medida del deterioro neurológico. Tiene la ventaja de correlacionarse con la EDSS y otras medidas de la enfermedad como la RM, así como de identificar cambios incluso

antes de que se detecten en la EDSS. Se está extendiendo su uso tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual.

3.3.2 Medidas de evaluación de Calidad de Vida (CdV) en EM

La Organización Mundial de la Salud (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 como 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 social¹.

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 enfermedades⁵¹. La CdV se ha considerado una medida significativa del impacto de las enfermedades crónicas, de comparación entre distintas patologías y de valoración del efecto de la intervención terapéutica. De hecho, se ha puesto de manifiesto la peor valoración de diversos aspectos relacionados con la calidad de vida en pacientes con EM respecto a otras enfermedades crónicas^{52, 53}.

Cada vez más se tiende en Neurología al empleo de cuestionarios específicos que tienen en cuenta situaciones fundamentales en la vida de los pacientes con EM. Las más frecuentemente incluidas son:

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

Una de las escalas de CdV más utilizadas, especialmente en nuestro país, es la escala FAMS (del inglés, Functional Assessment of Multiple Sclerosis)⁵⁴, que tiene la ventaja de haber sido adaptada a nuestro medio por un grupo de neurólogos españoles⁵⁵. El cuestionario FAMS permite al neurólogo clínico y de investigación la oportunidad de examinar de manera eficiente y exhaustiva el espectro de síntomas y problemas psicosociales asociados con la EM⁵⁴. 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 neurólogo⁵⁶. Sin embargo, responde fielmente a lo que los pacientes demandan o lo que es equivalente a su CdV.

3.3.3 Medida de evaluación del estado emocional

La depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente en la EM⁵⁷ y se han descrito porcentajes de prevalencia incluso superiores a 50%^{58, 59}. La aparición de síndromes depresivos es más frecuente que en sujetos normales y puede requerir un

tratamiento farmacológico; además hay un riesgo de suicidio superior al observado en la población general^{60, 61}.

Las posibles causas etiológicas pueden ser, por un lado, de origen exógeno por la reacción ante el diagnóstico de una enfermedad crónica y los efectos que las limitaciones físicas o cognitivas pueden tener en las actividades habituales del paciente, y por tanto, en su calidad de vida^{60, 61}.

Por otra parte, hay evidencias de que la depresión en la EM puede tener un componente endógeno: la prevalencia es superior a la observada en otros trastornos neurológicos incapacitantes; se ha relacionado la depresión con alteraciones en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y con alteraciones de la regulación del sistema inmune. Otros han encontrado una asociación entre las lesiones desmielinizantes observadas en determinadas regiones y la presencia de síntomas depresivos^{60, 61}. Por tanto, parece deberse a la participación de múltiples factores interactivos en un mismo individuo. También se ha descrito la aparición o el incremento de síntomas depresivos en pacientes sometidos a diversos tratamientos inmunomoduladores. Por tanto, es importante tener en cuenta este trastorno psiquiátrico a la hora de llevar a cabo este trabajo. Para ello se ha utilizado la escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión.

La escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión (Hamilton depression rating scale -HDRS-) es una escala, heteroaplicada, diseñada para ser utilizada en pacientes diagnosticados previamente de depresión, con el objetivo de evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y valorar los cambios del paciente deprimido. Se valora de acuerdo con la información obtenida en la entrevista clínica y acepta información complementaria de otras fuentes secundarias.

Si bien su versión original constaba de 21 ítems⁶² posteriormente se realizó una versión reducida con 17 ítems⁶³, que es la recomendada por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos. La validación de la versión castellana de esta escala se realizó en 1986 por Ramos-Brieva⁶⁴.

Diferentes evaluaciones han permitido comprobar la validez discriminante, la fiabilidad y la sensibilidad al cambio, tanto en poblaciones hospitalizadas como ambulatorias^{64, 65}.

3.4 Seguridad Vial

El derecho del individuo a no verse privado de su licencia de conducir puede entrar en conflicto con una sociedad que demanda cada vez mayores cotas de seguridad^{30, 66}. La seguridad de la circulación vial tiene trascendencia social y económica por cuanto los accidentes de tráfico en nuestro país suponen la primera causa de muerte en jóvenes entre los 15-29 años y porque las lesiones originadas por los accidentes de tráfico (que serán la tercera causa de discapacidad en el año 2020) suponen además del daño para los afectados y sus familias, pérdida de empleo y gastos sociales muy importantes³¹.

Es importante tener en cuenta que las políticas y regulaciones relacionadas con la emisión y renovación de licencias de conducir varían de un país a otro⁶⁷. Para obtener la licencia del carnet de conducir o para su renovación el conductor debe comunicar mediante un informe médico su estado de salud, que por otra parte es de declaración obligatoria en distintos países europeos, y realizar un test de conducción estandarizado con diferentes destrezas. En una parte de los países europeos, las licencias deben renovarse regularmente (Italia y España), mientras que no hay necesidad de renovación en otros países (Suecia, Alemania, Francia y Bélgica)⁶⁷.

El **Real Decreto 818/2009 de 8 de mayo**, por el que se aprueba el Reglamento General de Conductores, detalla los criterios de aptitud para obtener o renovar el permiso de conducir así como el tipo de adaptaciones, restricciones y otras limitaciones a que pueden estar sujetos los vehículos. En él también se establece, que se tendrá que analizar cada caso concreto para evaluar esta aptitud. *“Criterios de aptitud para obtener o prorrogar permiso o licencia de conducción ordinarios”* y las *“Adaptaciones, restricciones y otras limitaciones en personas, vehículos o de circulación en permiso o licencia sujetos a condiciones restrictivas”*⁴⁴.

En el punto 9.1 del Anexo IV de este Real Decreto se habla sobre las "Aptitudes psicofísicas requeridas para obtener o prorrogar la vigencia del permiso o de la licencia de conducción" y se señala que: *"No deben existir enfermedades del sistema nervioso central o periférico que produzcan pérdida o disminución grave de las funciones motoras, sensoriales o de coordinación, episodios sincopales, temblores de grandes oscilaciones, espasmos que produzcan movimientos amplios de cabeza, tronco o miembros, ni temblores o espasmos que incidan involuntariamente en el control del vehículo"*⁴⁴.

Así, el solo diagnóstico de la enfermedad no impide la obtención o prórroga del permiso de conducción, son las manifestaciones de la misma en el paciente y su posible repercusión sobre la capacidad de conducir las que determinan la aptitud de un conductor afectado por la enfermedad. Pero el nuevo Real Decreto 1055/2015 (31/12/2015) realiza modificaciones del Anexo IV del RD 818/2009⁶⁸:

En el Anexo IV se recogen las condiciones psicofísicas que deben reunir los conductores, tanto para los titulares de un permiso del grupo 1 como del grupo 2 (apartado "9" sistema nervioso y muscular).

- a) **Antes:** no permitía restringir en aquellos casos de enfermedades del SNC, tan solo existía la posibilidad de ser apto (sin restricción) o no apto.
- b) **Ahora:** con informes de neurología se admiten periodos de vigencia hasta 5 años, además de la valoración de ayudas técnicas que permitan compensar los déficits que originen discapacidad en el manejo de los mandos del vehículo. Pero, sólo en aquellos casos en los que el conductor es titular de un permiso del grupo 1, en el caso de los conductores con permiso del grupo 2 y en esta situación no son considerados aptos para la conducción de este tipo de vehículos.

Grupo 1: A1, A, B, B + E y LCC

Grupo 2: C1, C1 + E, C, C + E, D1, D1 + E, D, D + E

Por todo ello, para obtener o renovar el permiso de conducir, una persona diagnosticada de EM debe seguir los siguientes pasos:

- **Someterse a unas pruebas específicas en un centro médico.** Los profesionales evaluarán el estado físico y el nivel de incapacidad del afectado mediante diversos test. A partir de aquí, aconsejarán las adaptaciones pertinentes para el vehículo y expedirán el informe técnico correspondiente.
- **Renovar (o sacarse) el permiso de conducir.** Los afectados de EM deberán entregar el informe médico y, a partir de aquí, la licencia de conducir incluirá las limitaciones de la persona en aquel momento y las adaptaciones requeridas para el vehículo.
- **Pasar el examen de conducir.** Si se trata de una renovación, dependiendo de las pruebas médicas, el afectado deberá pasar otro examen en carretera. La prueba la realiza un examinador de la Jefatura y un médico. Después de esta prueba, se establece las adaptaciones correspondientes.

Entre 6% y 38% de los conductores con EM fallan una prueba de carretera formal⁶⁹⁻⁷³.

4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Debido a la variabilidad de manifestaciones neurológicas y el curso imprevisible de la enfermedad, debería realizarse un reconocimiento médico periódico en pacientes con EM que conducen vehículos automóviles, que permita garantizar la seguridad de nuestros pacientes, y por ende la seguridad vial. La mayoría de los neurólogos que valoran a estos pacientes, desconocen las normas legales existentes en nuestro país en cuanto a las restricciones para conducir. Los neurólogos necesitan tener herramientas capaces de determinar la habilidad de conducir de los pacientes con EM. El clínico no tiene el papel de delator, sino el de informar sobre las limitaciones de la conducción debidas a la enfermedad, sobre bases científicas, y de las repercusiones de las mismas³².

Este trabajo es muy destacable porque hasta el momento actual son escasos los estudios sobre las limitaciones de la conducción en esclerosis múltiple, sobre todo en España, en él se pretende investigar cual es la capacidad de conducción de los pacientes con EM españoles que son atendidos en una consulta de EM de un gran hospital general.

5. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

5.1 HIPÓTESIS

El MSFC (Escala Funcional Composite de Esclerosis Múltiple) que evalúa la función cognitiva y las capacidades motrices predice mejor la habilidad de conducir vehículos en pacientes con EM que la escala global de discapacidad EDSS, por lo que sería una herramienta más útil a la hora de informarles sobre las limitaciones debidas a su enfermedad, y de las repercusiones de las mismas en la conducción de vehículos.

5.2 OBJETIVOS

5.2.1 Objetivo principal

Evaluar la relación entre la Escala Funcional Composite de Esclerosis Múltiple (MSFC-acrónimo en inglés), la Escala de Discapacidad en Esclerosis Múltiple (EDSS-acrónimo en inglés) y los tests que evalúan la habilidad para la conducción de vehículos en pacientes con EM en comparación con controles sanos.

5.2.2 Objetivos secundarios

- 1- Analizar la relación entre los test de conducir y la función cognitiva medida mediante el test PASAT.
- 2- Analizar la relación entre los test de conducir y la función motriz medida mediante los test de los 25 pies y test de los 9 palitos.
- 3- Determinar cuál de los dominios del MSFC es mejor predictor de la capacidad de conducción en los pacientes con EM.

- 4- Determinar la proporción de pacientes que tienen limitaciones en la conducción de un vehículo y delimitar si éstas se deben a factores físicos, cognitivos o emocionales.
- 5- Valorar la repercusión de las mismas y de la conducción en las actividades de la vida diaria y la calidad de vida.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

Estudio observacional de tipo transversal de casos y controles.

6.2 Población de estudio

Fueron evaluados 30 pacientes ambulatorios con EM definida según los criterios de McDonald 2010 y 15 controles sanos, en el año 2017, y durante el periodo de 1 año, a los que se les pidió que participaran en el estudio, otorgando su consentimiento. La participación no fue remunerada en ningún caso. Los grupos se emparejaron por edad, sexo y años de experiencia de conducir. Los pacientes fueron reclutados de la consulta especializada de enfermedades desmielinizantes del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (España) y los controles sanos de cuidadores que acudían en calidad de acompañantes de los pacientes o del personal del hospital. Los pacientes podían tener diferente fenotipo clínico y estar o no con tratamiento inmuno-modulador. Los participantes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

6.2.1 Criterios de inclusión

- a) Pacientes diagnosticados de EM según los Criterios de McDonald 2010¹⁸
- b) Edad superior a 18 años
- c) Autonomía para la realización de los test y rellenar los cuestionarios.
- d) Dar su consentimiento verbal para participar en el estudio.
- e) Estar en posesión de la licencia del carnet de conducir en vigencia.

- f) Tener al menos 5 años de experiencia de conducir.
- g) Haber conducido al menos 1 vez al mes en el último año.
- h) Ausencia de deterioro cognitivo sustancial o demencia
- i) Estar con una medicación estable (incluyendo esteroides, benzodiacepinas, u otras medicaciones que alteren la cognición).

6.2.2 Criterios de exclusión

- a) Presencia de brote o exacerbación de los síntomas dentro del mes previo o en el momento de la visita (en el caso de los pacientes).
- b) Individuos con asociación de otras enfermedades, traumatismo cerebral, ictus, enfermedad de Parkinson, enfermedad psiquiátrica, abuso de drogas o alcohol.

6.3 Test empleados

Los datos fueron recogidos mediante la utilización de un cuestionario estructurado específicamente diseñado con diferentes ítems tanto en casos como controles. **Anexo I.**

La exploración física de los pacientes se realizó en la consulta monográfica por un neurólogo experto en enfermedades desmielinizantes utilizando la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS).

A todos los sujetos (casos y controles) un neurólogo entrenado les aplicó la Escala Funcional Composite de Esclerosis Múltiple (MSFC) que incluye el test de los 25 pasos, el test de los 9 palitos y el Test Auditivo Secuencial de Sumas de Series (PASAT)⁷⁴.

A los casos se les pasaron dos cuestionarios auto-administrados para evaluar la funcionalidad y el estado anímico debido a la EM. El cuestionario FAMS (Functional Assessment Measure) de Calidad de Vida (CdV) y la escala Hamilton de depresión (HDRS).

A los casos y controles se les realizó un test de conducir estandarizado con varias pruebas psicotécnicas, que se exigen para la obtención o renovación del carnet de conducir, en una clínica habituada y con experiencia en la realización de estas pruebas.

6.3.1 Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS). Anexo II.

La EDSS es actualmente la escala más conocida y utilizada para la evaluación de la afectación neurológica producida por la EM. Se utiliza de forma habitual en ensayos clínicos, así como en estudios descriptivos de la enfermedad. Se basa fundamentalmente en los hallazgos de la exploración neurológica y es fácil de utilizar en la práctica clínica diaria. Ha demostrado su validez, moderada fiabilidad y escasa sensibilidad al cambio.

Se basa en el examen neurológico de 8 sistemas funcionales (visual, afectación de tronco cerebral, motor, sensitivo, cerebelo-vestibular, vésico-esfinteriano y sexual, mental y otros) y la capacidad del paciente para la deambulación. Consta de 20 grados en una escala del 0 (examen normal) al 10 (muerte debida a la EM) con intervalos de 0,5 puntos. Del EDSS 0 al 3,5 se definen los distintos grados en función de la combinación de puntuaciones de los sistemas funcionales. Una EDSS de 0 implica una exploración neurológica normal.

La capacidad de caminar del paciente tiene gran importancia en la determinación final de la puntuación de la EDSS, especialmente en las puntuaciones medias y altas de la escala, mientras que otros aspectos relevantes como la afectación de las extremidades superiores o los déficits cognitivos están poco representados. A partir de una puntuación

EDSS 4,0, los grados se definen en función de la afectación de la marcha. Por lo tanto, si existe alteración en la capacidad de caminar, el paciente debe puntuar un EDSS mayor o igual a 4. Una puntuación EDSS de 6 significa que el paciente requiere asistencia unilateral para caminar 100 metros, mientras que 6,5 significa que requiere apoyo bilateral para caminar 20 metros. El EDSS 7,0 define que el paciente está restringido a la silla de ruedas y que no puede caminar mas de 5 metros incluso con ayuda. El EDSS de 10 implica muerte debida a EM.

La utilización de la EDSS junto con otras escalas complementarias permite obtener una visión global de la afectación producida por la enfermedad⁴⁵.

6.3.2 Escala Funcional Composite de Esclerosis Múltiple (MSFC)^{49, 75}

El MSFC es una escala cuantitativa continua que contiene medidas de tres dimensiones clínicas de la EM identificadas como importantes por un grupo de expertos. Para su aplicación se requiere un mínimo equipamiento, siendo posible aplicarla por personal técnico debidamente entrenado en unos 15-20 minutos. Los tres componentes que conforman la escala MSFC son:

- a) **El Test de los 25 pies (T25P). Anexo III:** es una medida cuantitativa de la función de las extremidades inferiores. Es el primero de los componentes de la MSFC que se aplica en la visita. Se indica al paciente que se dirija a uno de los extremos de una línea marcada con toda claridad y se le pide que camine 25 pies (7,62 metros) tan rápido como le sea posible, aunque de modo seguro. Acto seguido, la actividad se repite, ya que se solicita al paciente que regrese, con lo que recorre otra vez la misma distancia. Los pacientes pueden

valerse de dispositivos de ayuda para realizar esta actividad. El límite de tiempo por prueba son 3 minutos (180 segundos) por prueba.

- b) **El Test de los 9 palitos (9-Hole Peg Test, 9-HPT). Anexo IV:** es una medida cuantitativa de la función de la extremidad superior (brazo y mano). La 9-HPT es el segundo de los componentes en la aplicación de la MSFC. Es preciso disponer de una tabla con 9 agujeros, 9 “palitos” y un cronómetro. Se debe introducir de uno en uno los palitos en los 9 agujeros e inmediatamente después retirarlos también de uno en uno, lo más rápido posible. Se evalúan dos veces tanto la mano dominante como la no dominante (dos pruebas consecutivas primero con la dominante seguidas inmediatamente de dos pruebas consecutivas con la no dominante). La variable utilizada es el promedio del tiempo necesario para introducir y retirar los 9 palitos medido en segundos. El tiempo límite por prueba son 5 minutos (300 segundos).
- c) **PASAT (Test Auditivo Secuencial de Sumas de Series). Anexo V:** es una medida de la función cognitiva que valora específicamente la flexibilidad y la velocidad de procesamiento de la información auditiva, así como la capacidad para el cálculo. La prueba PASAT es la última de las medidas realizadas. Se presenta en una cinta de audio para controlar la velocidad de presentación de los estímulos. Se presentan dígitos simples cada 3 segundos y el paciente debe sumar cada dígito nuevo al inmediatamente anterior. El resultado de la prueba es el número de las sumas correctas realizadas (de 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. Los datos obtenidos en cada prueba individual se convierten al Z-score correspondiente siguiendo las recomendaciones del Manual de aplicación y puntuación del MSFC. Para crear este Z-score se utilizan los valores originales del Grupo de Trabajo de la National Multiple Sclerosis Society (NMSS). El MSFC se calcula como la media del Z-score de las 3 pruebas para cada sujeto^{1, 49}.

La fórmula del MSFC es: $MSFC: (Z \text{ brazos} + Z \text{ pies} + Z \text{ PASAT})/3$

Donde: $Z \text{ brazos} = (1/(\text{media}9HPT) - 0,0439)/0,0101$;

$Z \text{ pies} = (\text{media } 25p - 9,5353)/11,4058$; y $Z \text{ PASAT} = (\text{aciertos} - 45,0311)/12,0771$

Se utilizan las medias de los dos intentos de T25P y de los cuatro intentos de la 9HPT. Para que las tres medias tengan la misma dirección (es decir, que el aumento numérico coincida con un mejor estado funcional), se cambia el signo en el caso de los T25P y se invierte 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, incluidos controles sanos, porque la significación estadística del total se mantiene inalterable.

Para el cálculo de la puntuación Z final se ha utilizado una calculadora electrónica que convierte las puntuaciones de prueba sin procesar en los tres dominios de MSFC en puntuaciones Z de dominio individual y una puntuación total de MSFC utilizando puntos de referencia de la base de datos del Grupo de trabajo de NMSS. Esta calculadora está disponible como Apéndice 1- Calculadora electrónica de puntaje MSFC en contenido de suplemento Digital 2, del artículo de Raphael A. et al⁸⁷ (<http://links.lww.com/PHM/A914>).

6.3.3 Cuestionarios auto-administrados

a) Cuestionario de Calidad de Vida (CdV): Functional Assessment Measure Sclerosis (FAMS). Anexo VI.

El cuestionario FAMS, validado por Cella y col.⁵⁴ consta de 59 preguntas. De ellas, 44 cuestiones se han estructurado en dimensiones definidas a partir de factores estructurales⁵⁴: movilidad (siete variables), síntomas (siete variables), estado emocional (siete variables), estado de ánimo general (siete variables), actividad mental y fatiga (nueve variables), ambiente familiar y social (siete variables). Las restantes 15 preguntas ('otras preocupaciones') no constituyeron un factor específico en el estudio original, pero contienen cuestiones relacionadas íntimamente con la sintomatología clínica de la EM, tanto por su carácter crónico como por su relación con dicha enfermedad⁵⁵.

Aunque todas las preguntas se valoran de 0 a 4 puntos (0 nada, 1 un poco, 2 algo, 3 mucho, 4 muchísimo, cambiando la puntuación asignada en función de la afirmación correspondiente en cada pregunta), sólo las anteriores seis sub-escalas forman una puntuación total en su aplicación. Las puntuaciones brutas se pueden calcular invirtiendo primero (restando de 4) la puntuación de todas las preguntas redactadas negativamente (por ejemplo, "Tengo problemas para caminar"), de modo que para todas las preguntas, una puntuación alta refleje una buena calidad de vida. Después de la inversión apropiada, las puntuaciones se agregan dentro de la sub-escala y luego se suman las puntuaciones de la sub-escala para producir una puntuación total de FAMS⁵⁴.

Por lo tanto, cada una de las cinco sub-escalas de siete elementos tiene un rango de puntuación posible de 0 a 28, y la sub-escala de "actividad mental y fatiga" de nueve elementos tiene un rango de puntuación posible de 0 a 36. Por tanto, el rango de puntuación total de FAMS es de 0 a 176 puntos⁵⁴.

Las puntuaciones en cada sub-escala de FAMS se calcularon de acuerdo con el manual, con puntajes más altos que indican una mejor calidad de vida^{76, 77}.

b) Escala Hamilton de depresión (HDRS). Anexo VII.

La escala de Hamilton de depresión en su versión reducida consta de 17 ítems. Los ítems incluyen ánimo depresivo, sentimientos de culpa, suicidio, insomnio precoz, medio y tardío, trabajo y actividades, inhibición, agitación, ansiedad psíquica y ansiedad somática, síntomas somáticos gastrointestinales, síntomas somáticos generales, síntomas sexuales (disfunción sexual y alteraciones de la menstruación), hipocondría, pérdida de peso y capacidad de entendimiento. Cada cuestión tiene entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 ó de 0-4 respectivamente. La puntuación total va de 0 a 54. Pueden usarse diferentes puntos de corte a la hora de clasificar el cuadro depresivo.

La Guía de Práctica Clínica elaborada por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁷⁸, guía con una alta calidad global en su elaboración y una puntuación de "muy recomendada" según el instrumento AGREE, recomienda emplear los siguientes puntos de corte:

- No deprimido: 0-7
- Depresión ligera/menor: 8-13
- Depresión moderada: 14-18
- Depresión severa: 19-22
- Depresión muy severa: >23

6.3.4 Test de conducir: pruebas psicotécnicas

Estas pruebas forman parte del examen de conducción en España y se realizan con un ordenador a través de un programa informático (ASDE Driver-Test). El tiempo total estimado para su realización es de 30 minutos.

Existen cuatro pruebas psicotécnicas de aptitud que evalúan diferentes dimensiones implicadas en la conducción (Velocidad de anticipación, Coordinación motora, Tiempo de Reacción Múltiple, Atención concentrada y Resistencia a la monotonía). Dos de ellas son comunes para todos los conductores para la obtención de todas las clases de permisos de conducir, tanto para los Grupos 1 y 2:

- a) Test de Coordinación visomotora Bimanual (TCB) y
- b) el Test de Velocidad de Anticipación (TVA).

La prueba de Tiempo de Reacción Múltiple sólo se realiza para las autorizaciones o permisos para conductores profesionales, así como para otras autorizaciones especiales.

La prueba de Atención Concentrada y Resistencia a la Monotonía no es de carácter obligatorio para ninguna de las autorizaciones o permisos para conductores; es optativa y se realiza según el criterio profesional del psicólogo examinador⁷⁹.

Las pruebas utilizadas en este estudio fueron los dos tests comunes exigidos para todos los conductores, el Test de Coordinación visomotora Bimanual (TCB) y el Test de Velocidad de Anticipación (TVA).

- a) El **TCB** mide varios aspectos psicológicos y psicomotrices, como la concentración y la coordinación visomotora. Evalúa la capacidad de un sujeto para coordinar y disociar los movimientos de cada mano con un ritmo de imposición impuesto y no modificable por el sujeto. El individuo debe llevar

simultáneamente el control de una tarea diferente para cada mano, de forma independiente, donde el tiempo de reacción del individuo tiene un efecto modulador importante (rapidez en la rectificación de los errores). La duración del test es de 1 minuto y 30 segundos, transcurridos los cuales termina la prueba y se procede al análisis de los resultados. Los resultados se dividen en dos: el Tiempo total de error con las dos manos (TCB-T), que corresponden a la suma total de los tiempos de error de cada mano, se mide en Percentiles (PC), es decir en porcentajes, y para ser apto, se debe obtener una puntuación entre 10% y 100%; y el Número total de errores con las dos manos (TCB-N) que corresponde a la suma de los números de errores de cada mano, se mide también en Percentiles (PC), y para ser apto, se debe obtener una puntuación en el mismo rango que el anterior (10% y 100%). Si se da el caso de que la persona está por debajo del 10% de aciertos se pueden realizar hasta dos repeticiones de la misma prueba, siempre y cuando no haya algún aspecto que pueda alterar la propia coordinación visomotora-bimanual (tratamiento con psicofármacos, drogodependencia, trastornos psicomotrices o visuales), en cuyo caso, se debe interrumpir el proceso de certificación, pidiendo un informe médico en el caso que sea necesario.

- b) El **TVA** estima la velocidad y movimiento de objetos en el espacio, consiste en la presentación de un elemento móvil con desplazamiento uniforme, y a una velocidad determinada, que durante la mayor parte de su recorrido, permanece visible hasta llegar a ocultarse en la parte final del mismo mediante una banda o franja (zona opaca u oculta) que tiene una determinada anchura y se interpone verticalmente cruzando el recorrido de la esfera o

móvil, el sujeto tiene que calcular el momento en que dicho móvil ocupará una posición futura en su recorrido, debiendo para ello, el sujeto, emitir una respuesta simple que indique la percepción del elemento de dicho momento. El sujeto debe realizar un ejercicio de autocontrol que pone de manifiesto su capacidad de espera o su impulsividad. En primer lugar se aplica una fase de ensayo para comprender y familiarizarse con la prueba. Una vez finalizada se aplica la fase de test, consistente en seis pases, tres en sentido derecha-izquierda y otros tres en sentido izquierda-derecha. Cada pase se realiza con una velocidad distinta⁷⁹.

- c) A partir de las puntuaciones directas registradas, se obtienen las siguientes mediciones:
- *Tiempo medio de desviación*: Consiste en la medida absoluta, es decir, sin signo de las desviaciones de tiempo (T), medido en segundos y en centésimas de segundo. Es lógico que la desviación en tiempo, que en ocasiones es positiva (Retardo) y en otras es negativa (Precipitación), se tome el valor absoluto de las medidas de los distintos pases para realizar la media, ya que de lo contrario, las desviaciones podrían compensarse (retrasos con precipitaciones y viceversa), obteniéndose unas medias que se podrían interpretar erróneamente como de escasa desviación, cuando la realidad podría ser muy distinta.
 - *Distancia Media de Desviación*: Consiste en la medida absoluta, es decir, sin signo en las desviaciones en distancia (D), medida en píxeles de la pantalla del monitor⁷⁹.

6.4 Análisis estadístico

El análisis descriptivo de las variables cualitativas se presenta en sus frecuencias absolutas, relativas e intervalos de confianza de 95% (IC95%). Las variables cuantitativas se presentan como media, DE e IC95%.

Las comparaciones entre grupos se han analizado mediante pruebas para datos independientes. Las variables cualitativas se estudiaron mediante el test exacto de Fisher y las variables cuantitativas por medio del test no paramétrico de Mann-Whitney.

La determinación de la relación entre las puntuaciones de las distintas escalas así como otras variables cuantitativas se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson, para analizar la relación entre las puntuaciones y variables cualitativas, se emplearon test no paramétricos para medidas independientes. La asociación entre variables cualitativas se realizó mediante la prueba exacta de Fisher. Se utilizaron Modelos Lineales Generalizados (MLG) y logísticos para evaluar la asociación de las variables. En los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I menor de 0,05 en la comparación de medias, y menor de 0,01 para las correlaciones. Se utilizó el paquete informático PASW 20.0 (SPSS Inc.).

7. RESULTADOS

7. RESULTADOS

7.1 Características generales

De los 30 pacientes, 16 eran mujeres y 14 hombres, con una edad media de 35,57 años (desviación estándar (DE) 7,99), 27 con EM remitente-recurrente, 2 con EM primaria progresiva y 1 con EM secundaria progresiva, un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 8,1 años (DE 6,6), 21 pacientes estaban en tratamiento inmunomodulador.

La EDSS media en los pacientes era de 2,4 (rango 0-7) y (DE 1,98). Todos los pacientes tenían licencia de conducir desde hacía 14,9 años como media (DE 8,26). De los 15 controles sanos, 7 eran mujeres, con una edad media de 39,9 años (DE 12,9), todos tenían licencia de conducir desde hacía una media de 19,87 años (DE 12,59). **Tabla 7.**

Características	EM (n=30)	Controles sanos (n=15)	Comparación (p)
Edad media (DE)	35,57 ± 7,99	39,93 ± 12,92	0,272
Sexo (n, (% Mujer)/n, (% Hombre)	16(53,3)/14(46,6)	7(46,6)/8(53,3)	>0,1
Años de conducción (M±DE)	14,9 ± 8,26	19,87 ± 12,59	0,162
EDSS media (DE)	2,4 ± 1,98	NA	NA
Años de evolución EM (M±DE)	8,1 ± 6,6	NA	NA
Tipo de EM n, (%)			
- RR	27 (90,0)	NA	NA
- SP	1 (3,3)	NA	NA
- PP	2 (6,6)	NA	NA

Tabla 7. Características demográficas y epidemiológicas de casos y controles.

DE: Desviación Estandar; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EM: Esclerosis Múltiple; M: Media aritmética; n: número de sujetos; NA: No Aplica; PP: Primaria Progresiva; RR: Recurrente Remitente; SP: Secundaria Progresiva.

7.2 Efectos de la EM sobre la conducción

Diez pacientes refirieron haber sufrido accidentes (4 antes del diagnóstico de la enfermedad y 6 después del diagnóstico) frente a 4 en el grupo control, las diferencias no resultaron significativas. Sólo uno de los pacientes reconoció que el accidente había sido debido a su discapacidad. Dieciséis de treinta pacientes (53,3%) no conducían habitualmente aduciendo problemas relacionados con la enfermedad, 11/30 (36,7%) habían modificado su conducta de conducción, 10/30 (33,3%) habían reducido las horas de conducción y 3/30 (10%) utilizaban un vehículo adaptado. De los 30 pacientes sólo 4 (13,3%) habían comunicado su enfermedad a la Dirección General de Tráfico. Los datos mencionados están recogidos en las tablas. **Tabla 8 y 9.**

Hábitos de conducción	Pacientes con EM N (%)
Conducir antes del diagnóstico de la enfermedad	25 (83,3)
Utilizar un vehículo adaptado	3 (10,0)
Enfermedad declarada a la DGT	4 (13,3)
Cambio en los hábitos de conducción	11 (36,7)
Reducción de horas de conducción	10 (33,3)
Causas de no conducir:	
Deficiencias visuales	4 (13,3)
Deficiencias motoras	11 (36,7)
Deficiencias auditivas	1 (3,3)
Problemas sensitivos	5 (16,7)
Fatiga	9 (30,0)
Problemas mentales	5 (16,7)
Problemas emocionales	2 (6,7)
Otros problemas	4 (13,3)
Accidentes de tráfico antes del diagnóstico de la enfermedad	4 (13,3)
Accidentes de tráfico tras el diagnóstico de la enfermedad	6 (20,0)

Tabla 8. Impacto de la EM en los hábitos de conducción

DGT: Dirección General de Tráfico; EM: Esclerosis Múltiple; N: número de casos

Hábitos de conducción	Pacientes con EM N (%)	Controles sanos N (%)	p-valor
Uso de coche para:			
Ir a trabajar	19 (63,3)	12 (80,0)	0,265
Ir de viaje	2 (6,7)	8 (53,3)	< 0,001
Para las relaciones sociales	11 (36,7)	1 (6,7)	0,032
Viajar largas distancias	0 (0)	3 (20,0)	0,010
Accidentes de tráfico:	10 (33,3)	4 (26,7)	0,658
Problemas de la enfermedad	1 (3,3)	NA	NA
Exceso de velocidad	2 (6,7)	0 (0)	0,317
Malas condiciones de carretera	2 (6,7)	1 (6,7)	1,000
Otras causas	5 (16,7)	4 (26,7)	0,441

Tabla 9. Comparación de hábitos de conducción entre pacientes con EM y controles sanos.

EM: Esclerosis Múltiple; N: número de casos y controles; NA: No Aplica.

7.3. Resultados de los componentes MSFC, Z-score y test de conducir

El MSFC medio fue -0,086 (DE 0,88) en los pacientes y 0,64 (DE 0,37) en los controles, la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,01$). El Z-score medio de los diferentes dominios del MSFC fue: para T25P -0,42 (DE 0,75) en los pacientes vs -0,04 (DE 0,12) en los controles; para 9-HPT, 0,17 (DE 1,51) en los pacientes vs 1,47 (DE 0,93) en los controles; y para PASAT, -0,11 (DE 1,11) en los pacientes vs 0,51 (DE 0,59) en los controles, sin embargo las diferencias solo fueron significativas para los aspectos motores (T25P y 9-HPT) y no para función cognitiva (PASAT). En comparación con los controles sanos, los pacientes con EM obtuvieron peores puntuaciones en el

dominio MSFC, aunque estas diferencias no siempre alcanzaron significación estadística.

Tabla 10 y 11.

	Pacientes con EM (media Z-score \pm DE)	Controles Sanos (media Z-score \pm DE)	p-valor
MSFC	-0,086 \pm 0,88	0,64 \pm 0,37	0,002
T25P	-0,42 \pm 0,75	-0,04 \pm 0,12	0,007
9-HPT	0,17 \pm 1,51	1,47 \pm 0,93	0,005
PASAT	-0,11 \pm 1,11	0,51 \pm 0,59	0,117

Tabla 10. Comparación del resultado Z-score del MSFC y sus componentes entre pacientes con EM y controles sanos.

DE: Desviación Estándar; EM: Esclerosis Múltiple; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; T25P: Test delos 25 pies.

	Pacientes con EM (media ± DE)	Controles sanos (media ± DE)	p-valor
T25P 1ª prueba (seg)	15,13 ± 9,16	10,14 ± 1,30	0,001
T25P 2ª prueba (seg)	13,48 ± 5,53	9,93 ± 1,43	0,131
9-HPT Mano Derecha 1ª prueba (seg)	28,17 ± 21,94	17,71 ± 3,66	0,023
9-HPT Mano Derecha 2ª prueba (seg)	26,68 ± 26,21	16,35 ± 2,90	0,024
9-HPT Mano Izquierda 1ª prueba (seg)	27,37 ± 15,60	18,02 ± 2,85	0,003
9-HPT Mano Izquierda 2ª prueba (seg)	23,51 ± 15,91	17,74 ± 3,04	0,032
PASAT 3 seg (puntuación, max 60)	44,90 ± 13,43	51,20 ± 12,01	0,117

Tabla 11. Comparación de los componentes MSFC entre pacientes con EM y controles sanos.

DE: Desviación Estándar; EM: Esclerosis Múltiple; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; Seg: Segundos; T25P: Test de los 25 pasos.

Comparado con los controles, el valor medio del TCB-T, TCB-N y el TVA fue mayor en los pacientes: 19,71 (DE 16,36) vs 7,65 (DE 5,20); 55,00 (DE 27,01) vs 39,20 (DE 13,76); y 0,51 (DE 0,18) vs. 0,43 (DE 0,14) respectivamente, aunque la diferencia solo fue significativa en el TCB-T ($p < 0,05$). Los pacientes con EM obtuvieron peores puntuaciones en las pruebas de conducción que los controles sanos, aunque estas diferencias no siempre alcanzaron significación estadística. **Tabla 12.**

	Pacientes con EM (media ± DE)	Controles Sanos (media ± DE)	p-valor
TVA (seg)	0,51 ± 0,18	0,43 ± 0,14	0,278
TCB-T (seg)	19,71 ± 16,36	7,65 ± 5,20	0,027
TCB-N	55,00 ± 27,01	39,20 ± 13,76	0,114
TCB-T-Izquierda (seg)	8,45 ± 9,08	3,70 ± 1,85	0,118
TCB-N- Izquierda	25,47 ± 12,98	19,40 ± 8,79	0,216
TCB-T-Derecha (seg)	7,99 ± 5,55	3,93 ± 3,52	0,010
TCB-N-Derecha	28,35 ± 15,53	19,80 ± 8,05	0,105

Tabla 12. Comparación de los test de conducir entre pacientes con EM y controles sanos.

DE: Desviación Estándar; EM: Esclerosis Múltiple; TCB-N: Número total de errores con las dos manos; TCB-T: Tiempo total de error con las dos manos; TCB-N-Derecha: Número de errores con mano derecha; TCB-T-Derecha: Tiempo de error con mano derecha; TCB-N-Izquierda: Número de errores con mano izquierda; TCB-T-Izquierda: Tiempo de error con mano izquierda; TVA: Test de velocidad de anticipación.

7.4. Correlaciones entre la EDSS, el MSFC y los test de conducir

El MSFC se correlacionó con los test de conducción (TCB-T $r = -0,548$; TCB-N $r = -0,645$; y TVA $r = -0,481$, todos ellos significativos al nivel $p < 0,01$) y la aplicación de MLG mostró que existe asociación entre el MSFC y los test de conducción. Con respecto a la EDSS solo se encontró correlación con el TCB-N ($r = 0,669$ $p < 0,01$). **Tabla 13.**

De los componentes de la MSFC, el Z-score del PASAT se correlacionó significativamente con el TCB-T ($r = -0,473$ $p < 0,01$) y con el TCB-N ($r = -0,576$ $p < 0,01$), el Z-score del T25P se correlacionó significativamente con el TCB-N ($r = -0,515$ $p < 0,01$) y el TVA ($r = -0,620$ $p < 0,01$). No hubo correlación significativa para el Z-score del 9-HPT y los test de conducir utilizados. **Tabla 14.**

	MSFC coeficiente estandar (p-valor)	EDSS coeficiente estandar (p-valor)
TVA	-0,481 (0,005)	0,499 (0,041)
TCB-T	-0,548 (0,001)	0,513 (0,035)
TCB-N	-0,645 (< 0,001)	0,669 (0,003)
TCB-T-Izquierda	-0,309 (0,110)	0,097 (0,754)
TCB-N-Izquierda	-0,544 (0,001)	0,406 (0,105)
TCB-T-Derecha	-0,302 (0,118)	-0,109 (0,722)
TCB-N-Derecha	-0,528 (0,002)	0,677 (0,003)

Tabla 13. Correlaciones entre la EDSS, el MSFC y los test de conducir.

EDSS: Expanded Disability Status Scale; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; TCB-N: Número total de errores con las dos manos; TCB-T: Tiempo total de error con las dos manos; TCB-N-Derecha: Número de errores con mano derecha; TCB-T-Derecha: Tiempo de error con mano derecha; TCB-N-Izquierda: Número de errores con mano izquierda; TCB-T-Izquierda: Tiempo de error con mano izquierda; TVA: Test de velocidad de anticipación.

	Z-score PASAT coeficiente estandar (p-valor)	Z-score 9HPT coeficiente estandar (p-valor)	Z-score T25P coeficiente estandar (p-valor)
TVA	-0,295 (0,102)	-0,382 (0,031)	-0,620 (<0,001)
TCB-T	-0,473 (0,006)	-0,377 (0,033)	-0,347 (0,052)
TCB-N	-0,576 (0,001)	-0,404 (0,022)	-0,515 (0,003)

Tabla 14. Correlaciones entre el Z-score de los componentes del MSFC y los tests de conducir.

9-HPT: 9-Hole Peg Test; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; T25P: Test de los 25 pies; TCB-N: Número total de errores con las dos manos; TCB-T: Tiempo total de error con las dos manos; TVA: Test de velocidad de anticipación.

7.5. Correlaciones entre la escala de Hamilton de depresión y los test de conducir

La puntuación media de los pacientes para la escala de Hamilton de depresión fue de 5,97 puntos (DE 6,28). No se encontró correlación entre esta escala y los tests de conducir. **Tabla 15.**

	TVA (p)	TCB-T (p)	TCB-N (p)	TCB-T Izda (p)	TCB-N Izda (p)	TCB-T Dcha (p)	TCB-N Dcha (p)
Test Hamilton depresión	0,382 (0,131)	0,223 (0,389)	0,420 (0,094)	0,022 (0,942)	0,237 (0,360)	-0,027 (0,931)	0,413 (0,100)

Tabla 15. Correlaciones entre la escala Hamilton de depresión y los test de conducir.

TCB-N: Número total de errores con las dos manos; TCB-T: Tiempo total de error con las dos manos; TCB-N-Dcha: Número de errores con mano derecha; TCB-T-Dcha: Tiempo de error con mano derecha; TCB-N-Izda: Número de errores con mano izquierda; TCB-T-Izda: Tiempo de error con mano izquierda; TVA: Test de velocidad de anticipación.

7.6. Correlaciones entre la escala de calidad de vida (FAMS) y los test de conducir

La puntuación media de los pacientes para la escala de CdV FAMS fue de 141,04 puntos (DE 22,04). **Tabla 16.**

Se observó una correlación negativa significativa ($p < 0,01$ en todos los casos) para la puntuación total del cuestionario de CdV FAMS con el TCB-T ($r -0,661$), TCB-N ($r -0,784$) y el TCB-N- Dcha ($r -0,829$). De las dimensiones que componen la escala de CdV (FAMS) también hubo una correlación negativa significativa ($p < 0,01$ en todos los casos) entre la movilidad, estado emocional, ánimo general y actividad mental con el TCB-N ($r -0,697$, $r -0,701$, $r -0,736$ y $r -0,762$) y TCB-N-Dcha ($r -0,694$, $r -0,811$, $r -0,750$ y $r -$

0,747) y una tendencia a la significación en las mismas sub-escalas con el TCB-T (r -0,572, r -0,622, r -0,620, r -0,600) con una $p < 0,05$. La sub-escala “síntomas” también se correlacionó significativamente con el TCB-N-Dcha (r -0,677 $p < 0,01$). **Tabla 17.**

CdV Movilidad	CdV Síntomas	CdV Estado Emocional	CdV Ánimo General	CdV Actividad Mental	CdV Ámbito Familiar	CdV Otros	CdV FAMSTotal
20,4±5,9	24,9±3,2	23,1 ± 5,2	21,0±4,4	26,9±6,4	24,5±3,1	40,2±6,4	141,0±22,0

Tabla 16. Resultados de las medias aritméticas y desviación estándar del cuestionario de CdV (FAMS).

CdV: Calidad de Vida; DE: Desviación Estándar; FAMS: Functional Assessment Measure Sclerosis

	TVA (P)	TCB-T (p)	TCB-N (p)	TCB- T- Izda (p)	TCB-N- Izda (p)	TCB- T-Dcha (p)	TCB-N- Dcha (p)
CdV Movilidad	-0,486 (0,186)	-0,572 (0,026)	-0,697 (0,004)	-0,097 (0,778)	-0,474 (0,074)	0,079 (0,817)	-0,694 (0,004)
CdV Síntomas	-0,235 (0,398)	-0,455 (0,088)	-0,532 0,041	-0,141 (0,679)	-0,207 (0,459)	0,061 (0,860)	-0,677 (0,006)
CdV Estado Emocional	-0,373 (0,171)	-0,622 (0,013)	-0,701 (0,004)	-0,110 (0,748)	-0,383 (0,159)	-0,018 (0,957)	-0,811 (0,000)
CdV Ánimo General	-0,401 (0,139)	-0,620 (0,014)	-0,736 (0,002)	-0,077 (0,823)	-0,469 (0,078)	0,148 (0,664)	-0,750 (0,001)
CdV Actividad Mental	-0,399 (0,141)	-0,600 (0,018)	-0,762 (0,001)	-0,169 (0,620)	-0,511 (0,051)	-0,122 (0,721)	-0,747 (0,001)
CdV Ámbito Familiar	0,249 (0,371)	-0,350 (0,201)	-0,367 (0,179)	-0,119 (0,728)	-0,250 (0,368)	-0,155 (0,650)	-0,366 (0,180)
CdV Otros	-0,408 (0,132)	-0,265 (0,340)	-0,488 (0,065)	0,196 (0,564)	-0,143 (0,612)	0,197 (0,561)	-0,568 (0,027)
CdV FAMS Total	-0,386 (0,155)	-0,661 (0,007)	-0,784 (0,001)	-0,144 (0,673)	-0,482 (0,069)	-0,003 (0,994)	-0,829 (0,000)

Tabla 17. Correlaciones entre la escala de CdV (FAMS) y los tests de conducir.

CdV: Calidad de Vida; FAMS: Functional Assessment Measure Sclerosis; TCB-N: Número total de errores con las dos manos; TCB-T: Tiempo total de error con las dos manos; TCB-N-Dcha: Número de errores con mano derecha; TCB-T-Dcha: Tiempo de error con mano derecha; TCB-N-Izda: Número de errores con mano izquierda; TCB-T-Izda: Tiempo de error con mano izquierda; TVA: Test de velocidad de anticipación.

8. DISCUSIÓN

La aptitud para conducir es la capacidad de controlar un vehículo de motor de manera suave y cautelosa, con o sin tecnología, para seguir el ritmo del tráfico⁸⁰. En nuestro estudio se ha comparado la capacidad y el historial de conducción, así como las puntuaciones de la Escala Funcional Composite de Esclerosis Múltiple (MSFC), en pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) y controles sanos. También se ha evaluado la relación entre las puntuaciones de la escala MSFC que incluye, test cuantitativos de la función de las piernas (T25P), función de los brazos (9HPT) y función cognitiva (PASAT- versión 3 segundos) y la Escala de Discapacidad en Esclerosis Múltiple (EDSS) que evalúa la afectación neurológica producida por la EM fundamentalmente por los hallazgos de la exploración neurológica, con la capacidad para conducir en los pacientes con EM. Para evaluar esta habilidad se utilizaron los test comunes exigidos por la Dirección General de Tráfico (DGT) para la obtención y renovación del carnet de conducir para todos los conductores (el Test de Coordinación visomotora Bimanual (TCB) y el Test de Velocidad de Anticipación (TVA). A todos los sujetos que participaron en el estudio se les invitó a someterse a estas pruebas en una clínica habilitada por la DGT para el efecto. Pocos estudios han comparado directamente la capacidad de estas medidas de detección para predecir el rendimiento al conducir.

Como ya se ha visto en estudios previos, se ha encontrado que existe una correlación entre la discapacidad debida a la EM y la capacidad de conducir^{34, 50, 67, 71, 81-83}. Entre 6% y 38% de los conductores con EM no superan una prueba de carretera formal⁶⁹⁻⁷³. Las habilidades operativas de conducción requieren funciones motrices intactas para manejar el volante y los pedales y mantener el automóvil bajo control⁸⁴.

Sin embargo, para las habilidades de conducción táctica, como la adaptación de la velocidad o el cambio de carril, desempeñan un papel fundamental las funciones

cognitivas, especialmente las funciones visoespaciales y ejecutivas, mientras que los descriptores del estado de la enfermedad como la duración y la EDSS no son útiles para determinar esta aptitud para conducir³⁴. En la población con EM, la mayor parte de la literatura documenta el impacto del deterioro cognitivo en aspectos de la aptitud para conducir^{71, 85}.

En nuestro estudio en comparación con los controles sanos, los pacientes con EM obtuvieron peores puntuaciones en las pruebas de conducción y en el dominio MSFC numéricamente, aunque estas diferencias no siempre alcanzaron significación estadística.

También mostró que la MSFC se correlaciona significativamente con los test de conducir, tanto con el TVA y ambos parámetros del TCB, y se vio que la asociación estadística entre estas variables fue significativa. La EDSS, que evalúa la discapacidad física, sólo se correlacionó con uno de los componentes de la TCB, el número de errores, ya que los pacientes con EM con discapacidad motriz tienden a moverse con menos precisión, lo que puede afectar la seguridad al conducir⁶⁷. Cuando se compararon los componentes de la MSFC por separado, la función de las extremidades superiores (9-HPT) no se correlacionó con el TCB, una tarea que es esencialmente manual. Sin embargo, se observó una correlación entre la función cognitiva (PASAT) y el número de errores del TCB, lo que sugiere que la disfunción cognitiva tiene un mayor impacto en el rendimiento de la conducción que la disfunción física, particularmente cuando se evalúan pacientes con poca discapacidad física como los incluidos en nuestro estudio (EDSS media $2,4 \pm 1,98$). Esto sugiere que la MSFC es mejor para predecir la habilidad de conducir en estos pacientes porque también contempla la disfunción cognitiva. Este dato es esencial porque los factores considerados habitualmente para evaluar esta importante actividad de la vida diaria en los pacientes con EM han estado centrados típicamente sobre cambios o empeoramientos físicos y no sobre la disfunción cognitiva.⁸⁶ El deterioro

cognitivo se descuida a veces, sin embargo, es un signo y síntoma común con un efecto profundo en las actividades instrumentales de la vida diaria, incluida la conducción⁸⁷. La prevalencia del deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple varía a lo largo de la vida y puede ser difícil de distinguir de otras causas en la vejez⁸⁸.

Sin embargo sí que hay una extensa documentación en la literatura acerca del impacto de la disfunción cognitiva sobre la habilidad de conducir un vehículo en otras poblaciones con diferentes enfermedades neurológicas^{71, 86, 89-93}.

En la enfermedad de Parkinson, la gravedad de los síntomas motores y el tiempo de reacción lento se correlacionan con habilidades operativas de manejo, como mantener la posición en el carril, mientras que las funciones cognitivas están relacionadas con habilidades de conducción más complejas, como girar a la izquierda⁹⁰.

En el estudio de Marcotte et al.⁸³ llevado a cabo en 17 personas con EM encontraron que el funcionamiento cognitivo fue el mejor predictor de la dificultad para mantener la posición del carril durante la tarea de atención dividida y el tiempo de respuesta deficiente para liderar los cambios de velocidad del automóvil, mientras que la espasticidad se asoció con reducciones en la precisión del seguimiento de los movimientos del automóvil líder y el mantenimiento de la velocidad.

En otro estudio, Schultheis et al.⁸⁶ informaron que los participantes con EM con deterioro cognitivo documentado obtuvieron un rendimiento más pobre, con un tiempo de reacción más lento que los pacientes cognitivamente intactos en las medidas asociadas con el rendimiento de conducción. Un estudio español llevado a cabo por Badenes et al.⁶⁷ en 2014 encontró que los pacientes con EM con impedimentos cognitivos obtuvieron un rendimiento significativamente peor en todas las pruebas de manejo en comparación con los pacientes con EM sin afectación cognitiva y además hay una fuerte relación entre el rendimiento de conducción y la cognición, que aumenta con la progresión de la

enfermedad. Así, estos hallazgos sugieren la necesidad de considerar una evaluación correcta de los factores cognitivos (que están presentes desde el inicio de la enfermedad) junto con la discapacidad física en el examen de la habilidad para conducir en pacientes con EM.^{34, 67, 71, 83, 86, 94}

Los déficits cognitivos encontrados en varios estudios pueden estar influidos por la fatiga, que se observa en 90% de los pacientes con EM con impedimentos físicos y cognitivos⁹⁵. Sin embargo, pocos estudios han abordado la fatiga como un problema en relación con la conducción⁹⁶. En un estudio Archer et al.⁹⁷ reveló que los síntomas de la EM, en particular las dificultades visuales, motoras, cognitivas y la fatiga, influyeron en la capacidad de conducción, además la naturaleza fluctuante de los mismos afectó a las personas con EM en la confianza durante la conducción. Por lo tanto, los estudios futuros deben tener en cuenta la fatiga.

Así, el estudio detallado de los factores subyacentes al deterioro de la conducción en carretera en pacientes con EM también abre caminos para permitir una rehabilitación específica. La rehabilitación cognitiva en EM muestra una evidencia prometedora para mejorar la atención, las funciones ejecutivas y la memoria⁹⁸. Por tanto, las intervenciones aplicadas para mejorar estas funciones cognitivas pueden traducirse en mejoras en la conducción en carretera³⁴.

Sin embargo, los pocos estudios de intervención que se centraron en el entrenamiento de las funciones cognitivas relacionadas con la conducción en pacientes con accidente cerebrovascular encontraron una transferencia limitada a la conducción en carretera⁹⁹. Un estudio reciente en 102 conductores activos con EM, llevado a cabo por Devos et al.³⁴ en 2017, evaluó la correlación de las deficiencias cognitivas, motoras y visuales con diversas habilidades de conducción, y sugiere que el entrenamiento dirigido del seguimiento visomotor y el cambio de atención pueden mejorar las habilidades de

conducción operativa, mientras que el entrenamiento de las funciones visoespaciales y la inhibición de la respuesta pueden transferirse a mejoras en las habilidades de conducción táctica. Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, no hubo comparación con controles sanos. La fisioterapia también puede ayudar a mejorar el rendimiento de las habilidades operativas de conducción, como aplicar el freno de emergencia o controlar el volante. Un estudio piloto llevado a cabo en 36 personas con EM RR encontró que realizar cinco horas de entrenamiento de manejo basado en un simulador, mejoraron la memoria de trabajo, el escaneo visual, la percepción del color, la fatiga y las habilidades en carretera relacionadas con la conducción, particularmente en aquellos pacientes con una puntuación en la EDSS > 3, sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar este potencial.¹⁰⁰.

Alrededor de 77% de las personas con EM continúan conduciendo después del diagnóstico³³. Aquellos que continúan conduciendo lo hacen con menos frecuencia que los conductores sin afectación neurológica³³, y tienen un mayor riesgo de accidentes automovilísticos¹⁰¹, lo que ocurre también en nuestra población de estudio.

En nuestro estudio, en las pruebas realizadas, los pacientes con EM tuvieron peores resultados que el grupo de controles sanos, esto se tradujo en una tendencia que no alcanzó significación estadística en los accidentes de tráfico referidos por los participantes del estudio (pacientes 33,3% \pm DE vs controles 26,7% \pm DE). Esto podría deberse a que más de la mitad de los pacientes ya no conducían habitualmente debido a la discapacidad, y de hecho muchos afirmaron que habían modificado su conducta de conducir (36,7%) por culpa de la enfermedad. No pudimos analizar los resultados por subtipos de EM (RR, SP y PP) porque la mayoría se trataban de formas RR (90%), siendo estas proporciones representativas de la distribución media de esta enfermedad.

Un reciente estudio naturalista de conductores sin ningún impedimento físico o cognitivo encontró que la falta de atención momentánea (por ejemplo, alcanzar un objeto en un automóvil) era la causa más común de accidentes¹⁰². En un estudio, Lings et al.¹⁰³ encontró que las personas con EM tenían 3,4 veces más probabilidades de tener visitas a la sala de emergencias debido a accidentes automovilísticos en comparación con un grupo control.

En otro estudio, Lincoln et al.⁷² concluyeron que las habilidades cognitivas son predictores de seguridad para conducir en personas con EM. Los médicos pueden considerar aconsejar a los pacientes con EM con impedimentos cognitivos que limiten las posibles distracciones mientras conducen, como desviar la atención a la radio, cambiadores de CD, teléfonos móviles, etc., aunque éste es un buen consejo para todos los conductores. Pero tales maniobras pueden ser aún más arriesgadas para los pacientes con EM con deterioro cognitivo⁸³. Shawaryn et al.⁵⁰ encontraron que una peor cognición en la MSFC estaba relacionada con una latencia de respuesta prolongada durante una prueba de manejo computarizada. Este hallazgo fue apoyado más tarde en otro estudio, donde comparado con controles sanos (n = 10), los pacientes con EMRR (n = 31) tenían una mayor tasa de accidentes y fallos de concentración al usar un simulador de conducción de realidad virtual⁸¹. En ese estudio, las puntuaciones MSFC y PASAT, pero no la EDSS, se correlacionaban con la tasa de accidentes⁸¹. Aunque estos estudios sugieren que la MSFC puede ser sensible a la discapacidad de conducción, el uso de métricas de conducción brutas (como la tasa de accidentes y las infracciones de conducción) solo puede capturar el rendimiento de conducción después de que se vea comprometido significativamente. Los errores menores que resultan de la dificultad para controlar el automóvil (es decir, mantener la posición en el carril, controlar la velocidad, etc.) ocurren con más frecuencia que los errores mayores, como los accidentes

automovilísticos, y algunos han postulado que estos errores menores no graves pueden ser indicadores de una disminución temprana en rendimiento de conducción¹⁰⁴. Esta idea es la base del modelo “iceberg” de compromiso de conducción¹⁰⁵. Según este modelo, la punta del iceberg que es visible sobre el agua representa los accidentes de tráfico, que son errores importantes que ocurren raramente. La porción más grande del iceberg que está oculta debajo de la superficie representa los errores menores subyacentes que ocurren con más frecuencia. Estos errores sutiles pueden pasar desapercibidos y la discapacidad para conducir puede pasar desapercibida hasta que la persona comete un error mayor. Según este modelo, los errores menores pueden ser predictores informativos del riesgo de conducción que señalan la necesidad de remediar la conducción⁸⁷. Nuestro estudio sugiere que la MSFC es mejor para predecir la habilidad de conducir y la detección de errores menores en estos pacientes porque también contempla la disfunción cognitiva, pudiendo identificar a las personas que experimentan un deterioro más sutil de la conducción.

Un estudio adicional encontró que los pacientes con EM (n = 35), en comparación con los controles sanos (n = 35), tenían puntuaciones más bajas para algunas funciones, así como un mayor número de infracciones de vehículos de motor¹⁰¹. Los investigadores también encontraron una correlación entre las infracciones de vehículos motorizados y el ancho del tercer ventrículo (una medida de la atrofia cerebral talámica) y concluyeron que tal medida podría usarse para ayudar en la toma de decisiones con respecto a la capacidad de conducir de un paciente con EM¹⁰¹, aunque en la actualidad no se contempla esta medición en nuestra práctica clínica habitual cuando se realizan RM de control de la evolución de la enfermedad.

Alternativamente, dependiendo del vehículo que se conduzca y el tipo de discapacidad, existen diferentes posibilidades de adaptaciones para mejorar la conducción

del automóvil. Éste puede estar equipado con una perilla giratoria para disponer de un volante de manejo más fácil , frenos de mano o pedal de acelerador izquierdo para compensar la debilidad muscular o la espasticidad³⁴.

La depresión es altamente prevalente en pacientes con EM. Según un estudio de Badenes et al.⁶⁷, los pacientes con depresión rendían peor en las pruebas cognitivas y de manejo. En nuestro estudio, según la escala de depresión de Hamilton, los pacientes se encontraban bien anímicamente, este hecho probablemente explica porque no hubo correlación con los test de conducir administrados.

Sorprende que en las escalas de valoración de las actividades de la vida diaria o de calidad de vida que se aplican a los pacientes con EM no se contemplen las limitaciones en la conducción. En nuestro estudio, según la escala de CdV FAMS los pacientes tenían una buena percepción de su calidad de vida, con una puntuación alta en las medias, tanto de las diferentes sub-escalas como en la puntuación total de la escala FAMS, este hecho probablemente explica porque hubo una relación inversa en la puntuación total de la escala con los test de conducir administrados. Solo hubo correlación significativa en algunas sub-escalas (movilidad, síntomas, estado emocional, ánimo general y actividad mental) con el TCB-N y TCB-N-Dcha, posiblemente relacionado con algún aspecto que pueda alterar la propia coordinación visomotora-bimanual.

En un estudio de Chang et al.⁷⁷ las puntuaciones más altas (peores) de la EDSS predijeron peores resultados en todos los aspectos de la calidad de vida medida por la escala FAMS, además, las personas mayores tienden a tener una peor calidad de vida⁷⁷. En nuestro estudio la puntuación media de la EDSS fue baja de 2,4 (<3,0) y la edad promedio de los pacientes fue de 35,57 años, lo que ofrece la explicación más obvia para las puntuaciones más altas de la escala de CdV.

Los resultados de este estudio sugieren que los pacientes con EM que conducen deben evaluarse cuidadosamente empleando tanto escalas de medidas físicas como tests neuropsicológicos de disfunción cognitiva, prestando especial atención a la coordinación visomotora y las funciones ejecutivas porque los pacientes con mínima discapacidad motora y disfunción cognitiva sutil pueden aprobar los exámenes de manejo para la seguridad de conducción. Estos resultados reflejan la necesidad de evaluaciones de conducción más frecuentes dada la naturaleza neurodegenerativa de la enfermedad.

Por otro lado, sería interesante que además de los tests de conducir empleados, las investigaciones posteriores utilizaran pruebas de carretera o simuladores que expongan a los sujetos participantes a situaciones de la vida real (por ejemplo, condiciones climáticas variables y situaciones inesperadas) mejorando de esta manera la seguridad de conducción y disminuyendo el riesgo de accidentes en carretera. Un examen práctico de conducción bajo la supervisión de un instructor de conducción (posiblemente acompañado por un neuropsicólogo) podría ser útil para proporcionar al paciente y a sus familiares información adecuada sobre la capacidad de conducción¹⁰⁶.

En conclusión, la capacidad para conducir puede ser un condicionante importante de la calidad de vida de los pacientes con EM. Su pérdida puede tener efectos negativos sobre aspectos sociales, vocacionales y emocionales en la vida de estas personas. Por tanto, la aptitud para conducir de un paciente con EM debe evaluarse de forma rutinaria, especialmente dado el curso impredecible de la enfermedad, la variabilidad de sus manifestaciones neurológicas y su naturaleza progresiva. Mientras que la capacidad de conducir ha sido extensamente examinada en otras enfermedades, hay pocos estudios publicados que hayan explorado la habilidad de conducir en pacientes con EM. En España a pesar de ser una enfermedad con una alta prevalencia y afectar predominantemente a gente joven, solo se dispone de un único estudio previo publicado

en 2014 por Badenes et al⁶⁷. Los neurólogos necesitan predictores potentes capaces de determinar la habilidad de conducir de los pacientes con EM, e informarles sobre las limitaciones de la conducción debidas a su enfermedad, sobre las bases científicas y de las repercusiones de las mismas. En este sentido nuestros hallazgos, sumados a otros previamente publicados, destacan la importancia de medir la función cognitiva, además de la función física, para determinar la aptitud para conducir de un paciente con EM. Esto sugiere que la MSFC, que considera tanto la disfunción cognitiva como la física, es una mejor herramienta para predecir la capacidad de conducir que la EDSS, ya que esta última solo considera el deterioro físico y no contempla la disfunción cognitiva, proporcionando nuevos datos sobre el impacto que pueden tener diversas afecciones de la EM en la capacidad de una persona para conducir un automóvil de manera segura. Este hallazgo es esencial porque, tradicionalmente, la atención se ha centrado solo en los cambios en la disfunción física al evaluar esta importante actividad de la vida diaria en pacientes con EM⁸⁶. Por lo tanto, la MSFC puede ser una herramienta útil para ayudar a los neurólogos a determinar la capacidad de conducir de los pacientes con EM, así como de informar a los pacientes sobre las limitaciones de conducción causadas por su enfermedad. Como decíamos anteriormente, la variabilidad de las manifestaciones neurológicas, el curso imprevisible y la progresión de la enfermedad, debe obligarnos a buscar herramientas que nos permitan garantizar la seguridad de nuestros pacientes con EM que conducen, y por ende de la seguridad vial.

Con este fin, son necesarios más estudios que evalúen la correlación entre la disfunción física y cognitiva en pacientes con EM y la capacidad para conducir, así como herramientas para predecir esto.

8.1. Limitaciones del estudio

Debemos reconocer que nuestro estudio tiene algunas limitaciones, en primer lugar se trata de un estudio unicéntrico, con una muestra pequeña y un rango limitado de gravedad de la EM, lo que puede afectar la generalización de los resultados. Además, más de la mitad de los pacientes ya no conducían habitualmente aduciendo problemas relacionados con la enfermedad con lo cual, el estudio se ha realizado a los que estaban mejor, y por tanto, las diferencias objetivadas serían más significativas si ampliásemos la muestra.

De cara al futuro, sería interesante llevar a cabo un estudio multicéntrico, que examine el rendimiento de conducción incluyendo un mayor número de pacientes en cada fenotipo y todos los estadios de la enfermedad con síntomas cognitivos y/o motores más graves para examinar hasta qué punto estas medidas siguen siendo apropiadas para sacar conclusiones sobre la capacidad funcional de los pacientes con progresión grave, y que permita plasmar unas diferencias más significativas para que los resultados sean más enriquecedores. En este sentido, al hacer partícipe a otros centros también se debería contar con un profesional de la Neuropsicología para que las evaluaciones cognitivas fuesen equiparables.

Una limitación adicional es que el presente estudio se centró en la conducción durante un escenario de conducción relativamente simple mediante los test psicotécnicos establecidos por la DGT. La investigación adicional que examine escenarios complejos puede ser una mejor aproximación a escenarios más peligrosos del mundo real, puesto que es en estos escenarios complejos (como tráfico pesado o carreteras sinuosas) donde los errores menores tendrán consecuencias significativas. Dicho análisis proporcionaría información adicional sobre la utilidad de la MSFC como medida de detección del riesgo de conducción. Una consideración importante para los estudios de esta naturaleza es la

edad, ya que afecta tanto la gravedad del deterioro cognitivo como el rendimiento de conducción. La edad debe controlarse en estudios futuros para garantizar que la MSFC prediga el deterioro de la conducción, independientemente de la edad. Además, resultaría interesante que investigaciones futuras examinasen si existe una puntuación de corte de la MSFC que identifique a las personas que deben ser derivadas para una evaluación de conducción, pudiéndose extender a otras actividades básicas de la vida diaria que dependen de una combinación de capacidad cognitiva y motora y, por lo tanto, es probable que se vean afectadas en la EM.

9. CONCLUSIONES

1. El MSFC ha mostrado ser una herramienta útil, mejor que la EDSS para predecir la habilidad de conducir en estos pacientes, proporcionando nuevos datos sobre el impacto que pueden tener diversas afecciones de la EM en la capacidad de una persona para la conducción de un automóvil de manera segura.
2. El MSFC se relaciona de manera significativa con los test de conducir (TVA y ambos parámetros del TCB) mostrando una asociación lineal.
3. La EDSS que evalúa la discapacidad física sólo se asoció con uno de los componentes de la TCB, el número de errores.
4. La comparación de los componentes del MSFC por separado mostró que, la función de miembros inferiores (T25P) se asoció de forma significativa con el número de errores del TBC y el TVA.
5. La función de miembros superiores (9-HPT) no se relacionó con los test de conducir y en concreto con el TCB, una tarea a priori manual.
6. Se observó una asociación de la función cognitiva (PASAT) con el tiempo y número de errores del TCB, hecho que sugiere que la disfunción cognitiva tiene mayor peso que la disfunción física sobre la capacidad de conducción, sobre todo cuando se evalúan pacientes con poca discapacidad.
7. Más de la mitad (53%) de los pacientes ya no conducían habitualmente debido a la discapacidad, la mayoría por limitaciones físicas, cinco de ellos por problemas mentales y solo dos por problemas emocionales. El 36,7% de los pacientes afirmaron que habían modificado su conducta de conducir por culpa de la enfermedad.

8. No se ha encontrado una asociación entre la escala de Hamilton de depresión y la capacidad para conducir.
9. Se ha encontrado una relación inversa entre la escala de CdV FAMS y los test de conducir administrados, en general, nuestros pacientes tenían buena percepción de su CdV.
10. A la vista de nuestros resultados, sería oportuno que la DGT solicitase que en los pacientes con EM que conducen, se incluyese en el informe una evaluación MSFC junto con las pruebas de conducción pertinentes para determinar el alcance de las habilidades de conducir un vehículo y mejorar así la valoración de manera individual.

10. BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Izquierdo G, Ruiz-Pena JL. [Clinical evaluation of multiple sclerosis: quantification by use of scales]. *Revista de neurologia* 2003;36:145-152.
2. Fernandez O, Fernandez V, Guerrero M, eds. *Esclerosis Múltiple*, 3ª edición ed. Salerno: Momento Médico S.r.l., 2011.
3. Compston A, McDonald I, Noseworthy JH, et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th Edition. 2005.
4. Sloka JS, Pryse-Phillips WE, Stefanelli M. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newfoundland and Labrador. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 2005;32:37-42.
5. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity reviews* 2010;9:A387-394.
6. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet Neurology* 2010;9:520-532.
7. Fernandez O. *Esclerosis múltiple. Concepto. Etiopatogenia. Fisiopatología. Manifestaciones clínicas. Investigaciones paraclínicas. Diagnóstico. Historia natural.* *Medicine* 2007;9:4867-4877.
8. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet Neurology* 2015;14:263-273.
9. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2015;14:406-419.
10. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* 2000;343:938-952.

11. Prieto J, Muñoz D, eds. Manifestaciones clínicas. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Guía oficial de práctica clínica en esclerosis múltiple Madrid: Luzan 5, 2014.
12. Lublin F, Reingold S, eds. Clinical Features and subtypes of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2. Filadelfia: Elsevier Science, 2003.
13. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-911.
14. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *European neurology* 2014;72 Suppl 1:1-5.
15. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of neurology* 1983;13:227-231.
16. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet* 2017;389:1336-1346.
17. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology* 2001;50:121-127.
18. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology* 2011;69:292-302.
19. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2006;77:830-833.

20. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *The Lancet Neurology* 2007;6:677-686.
21. Montalban X, Tintore M, Swanton J, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010;74:427-434.
22. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2018;24:96-120.
23. Alvarez Cermeño JC, Arbizu-Urdiain T, Arroyo R, et al. Actualización en Esclerosis Múltiple 2016. Monografías en Esclerosis Múltiple. 2016. Accesible en: http://monografiasesclerosismultiple.com/archivos/21.EM_XXI.pdf
24. Smith B, Carson S, Fu R, et al. Drug Class Review: Disease-modifying Drugs for Multiple Sclerosis: Final Update 1 Report. Portland (OR)2010.
25. McDonagh M. Drug Class Review: Disease-Modifying Drugs for Multiple Sclerosis: Single Drug Addendum: Fingolimod: Final Original Report. Portland (OR)2011.
26. Deeks ED. Cladribine Tablets: A Review in Relapsing MS. *CNS drugs* 2018;32:785-796.
27. ROCHE., ed. Ficha tecnica de OCREVUS. 31 de Octubre de 2018.2018.
28. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-1517.
29. Miller JR. The importance of early diagnosis of multiple sclerosis. *Journal of managed care pharmacy* 2004;10:S4-11.
30. Gimenez-Roldan S. [The neurologist and patients driving motor vehicles]. *Neurologia* 2004;19 Suppl 4:43-51.

31. Gonzalez Luque JCA-M, M. Manual sobre aspectos médicos relacionados con la capacidad de conducción de vehículos. . Dirección General de Trafico Ministerio del Interior Ediciones Doyma SL 2001.
32. Gimenez-Roldan SGLJC. Neurologia y Seguridad Vial. Direccion General de Trafico, Ministerio del Interior. Artes Gráficas Gala SL 2001.
33. Ryan KA, Rapport LJ, Telmet Harper K, et al. Fitness to drive in multiple sclerosis: awareness of deficit moderates risk. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2009;31:126-139.
34. Devos H, Ranchet M, Backus D, et al. Determinants of On-Road Driving in Multiple Sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2017;98:1332-1338.
35. Planche V, Gibelin M, Cregut D, Pereira B, Clavelou P. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *European journal of neurology* 2016;23:282-289.
36. Jongen PJ, Ter Horst AT, Brands AM. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva medica* 2012;103:73-96.
37. Messmer Uccelli M. MS in focus. MS and cognition. 2013. Accesible en: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/MS-in-focus-22-Cognition-English1.pdf>
38. Lopez de Silanes C. Manifestaciones clínicas atípicas, deterioro cognitivo y supervivencia en la esclerosis múltiple. *Monografias en esclerosis múltiple*. 2013.
39. Rao SM. Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. *A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis* 1990.

40. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *European neurology* 2007;57:193-202.
41. Archibald CJ, Fisk JD. Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2000;22:686-701.
42. Nebel K, Wiese H, Seyfarth J, et al. Activity of attention related structures in multiple sclerosis patients. *Brain research* 2007;1151:150-160.
43. Nabavi SM, Sangelaji B. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Usually forgotten in the clinical assessment of MS patients. *Journal of research in medical sciences* 2015;20:533-534.
44. BOE. Real Decreto 818/2009, de 8 de mayo, por el que se aprueba el Reglamento General de Conductores. BOE nº 138, 8 de junio de 2009. pp.48068-48182. Ministerio del Interior.2009.
45. Martínez Yélamos S, Matas E, Bau L. Escalas de evaluación clínica en la esclerosis múltiple. *Monografías en esclerosis múltiple*. 2016. *Monografías en Esclerosis Múltiple*. 2016. Accesible en: http://monografiasesclerosismultiple.com/archivos/21.EM_XXI.pdf
46. Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, Idiman E. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 2004;218:3-7.
47. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.

48. Naci H, Fleurence R, Birt J, Duhig A. The impact of increasing neurological disability of multiple sclerosis on health utilities: a systematic review of the literature. *Journal of medical economics* 2010;13:78-89.
49. 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. *Multiple sclerosis* 1999;5:244-250.
50. Shawaryn MA, Schultheis MT, Garay E, Deluca J. Assessing functional status: exploring the relationship between the multiple sclerosis functional composite and driving. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2002;83:1123-1129.
51. Olascoaga J. Calidad de vida y esclerosis múltiple. *Revista de neurologia* 2010;51(5):279-288.
52. Rudick RA, Miller D, Clough JD, Gragg LA, Farmer RG. Quality of life in multiple sclerosis. Comparison with inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Archives of neurology* 1992;49:1237-1242.
53. Mitchell AJ, Benito-Leon J, Gonzalez JM, Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *The Lancet Neurology* 2005;4:556-566.
54. Cella DF, Dineen K, Arnason B, et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 1996;47:129-139.
55. Rivera-Navarro J, Benito-León J, Morales-Gonzalez JM, Grupo G. Hacia la búsqueda de dimensiones más específicas en la medición de la calidad de vida en la esclerosis múltiple. *Revista de neurologia* 2001;32:705-713.

56. 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. *British Medical Journal* 1997;314:1580-1583.
57. Nyenhuis DL, Rao SM, Zajecka JM, Luchetta T, Bernardin L, Garron DC. Mood disturbance versus other symptoms of depression in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society* 1995;1:291-296.
58. Minden SL. Mood disorders in multiple sclerosis: diagnosis and treatment. *Journal of neurovirology* 2000;6 Suppl 2:S160-167.
59. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2005;76:469-475.
60. Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T, et al. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2017;88:697-708.
61. Sánchez- López MP, y c. Esclerosis múltiple y depresión. *Revista de neurologia* 2004;38:524-529.
62. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1960;23:56-62.
63. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *The British journal of social and clinical psychology* 1967;6:278-296.
64. Ramos-Brieva JA, Cordero Villafafila A. [Validation of the Castillian version of the Hamilton Rating Scale for Depression]. *Actas luso-espanolas de neurologia, psiquiatria y ciencias afines* 1986;14:324-334.
65. Ramos-Brieva JA, Cordero-Villafafila A. A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Journal of psychiatric research* 1988;22:21-28.

66. McLachlan RS. Medical conditions & driving: legal requirements & approach of neurologists. *Med Law* 1997;16:269-275.
67. Badenes D, Garolera M, Casas L, et al. Driving competences and neuropsychological factors associated to driving counseling in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 2014;20:555-565.
68. Real Decreto 1055/2015, de 20 de noviembre, por el que se modifica el Reglamento General de Conductores, aprobado por Real Decreto 818/2009, de 8 de mayo. BOE núm. 279, de 21 de noviembre de 2015. Ministerio del Interior.2015: 109819-109826.
69. Akinwuntan AE, Wachtel J, Rosen PN. Driving simulation for evaluation and rehabilitation of driving after stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 2012;21:478-486.
70. Devos H, Akinwuntan AE, Gelinas I, George S, Nieuwboer A, Verheyden G. Shifting up a gear: considerations on assessment and rehabilitation of driving in people with neurological conditions. An extended editorial. *Physiotherapy research international : the journal for researchers and clinicians in physical therapy* 2012;17:125-131.
71. Schultheis MT, Weisser V, Ang J, et al. Examining the relationship between cognition and driving performance in multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2010;91:465-473.
72. Lincoln NB, Radford KA. Cognitive abilities as predictors of safety to drive in people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2008;14:123-128.
73. Ranchet M, Akinwuntan AE, Tant M, Neal E, Devos H. Agreement Between Physician's Recommendation and Fitness-to-Drive Decision in Multiple Sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2015;96:1840-1844.

74. Basso MR, Beason-Hazen S, Lynn J, Rammohan K, Bornstein RA. Screening for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of neurology* 1996;53:980-984.
75. Fischer J, Jak AJ, Kniker JE, Rudick RA, Cutter G. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC). Administration and Scoring Manual. National Multiple Sclerosis Society. 2001.
76. Cella DF. Manual of the Functional Assessment of Chronic illness Therapy (FACIT Scales)-Version 4. Center on outcomes research and Education (CORE). Evanston Northwestern Health-care and Northwestern University. 1997.
77. Chang CH, Cella D, Fernandez O, et al. Quality of life in multiple sclerosis patients in Spain. *Multiple sclerosis* 2002;8:527-531.
78. NICE. Depression: management of depression in primary and secondary care- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) guidance. 2004..
79. Gonzalez FC. Análisis crítico de la Medida de la Velocidad de Anticipación en el Proceso de Evaluación Psicológica de Conductores en España. *Revista de las ciencias sociales Prisma Social*;3; Dic. 2009.
80. Brouwer WH, Ponds RW. Driving competence in older persons. *Disability and rehabilitation* 1994;16:149-161.
81. Kotterba S, Orth M, Eren E, Fangerau T, Sindern E. Assessment of driving performance in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis by a driving simulator. *European neurology* 2003;50:160-164.
82. Schultheis MT, Weisser V, Manning K, Blasco A, Ang J. Driving behaviors among community-dwelling persons with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2009;90:975-981.

83. Marcotte TD, Rosenthal TJ, Roberts E, et al. The contribution of cognition and spasticity to driving performance in multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2008;89:1753-1758.
84. Michon JA. Explanatory pitfalls and rule-based driver models. *Accident; analysis and prevention* 1989;21:341-353.
85. Krasniuk S, Classen S, Morrow SA, et al. Driving Errors That Predict On-Road Outcomes in Adults With Multiple Sclerosis. *Occupation, participation and health* 2017:1539449217708554.
86. Schultheis MT, Garay E, DeLuca J. The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis. *Neurology* 2001;56:1089-1094.
87. Raphail AA, Vickers KL, Leist TP, Schultheis MT. The Relationship Between Multiple Sclerosis Symptom Severity Measures and Performance on Driving Variability Metrics in a Virtual Reality Simulator. *American journal of physical medicine & rehabilitation* 2020;99:278-284.
88. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet Neurology* 2020;19:860-871.
89. Devos H, Tant M, Akinwuntan AE. On-road driving impairments and associated cognitive deficits after stroke. *Cerebrovascular diseases* 2014;38:226-232.
90. Devos H, Vandenberghe W, Tant M, et al. Driving and off-road impairments underlying failure on road testing in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2013;28:1949-1956.
91. Devos H, Ranchet M, Emmanuel Akinwuntan A, Uc EY. Establishing an evidence-base framework for driving rehabilitation in Parkinson's disease: A systematic review of on-road driving studies. *NeuroRehabilitation* 2015;37:35-52.

92. Aksan N, Anderson SW, Dawson J, Uc E, Rizzo M. Cognitive functioning differentially predicts different dimensions of older drivers' on-road safety. *Accident; analysis and prevention* 2015;75:236-244.
93. Barco PP, Baum CM, Ott BR, et al. Driving Errors in Persons with Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society* 2015;63:1373-1380.
94. Akinwuntan AE, Devos H, Stepleman L, et al. Predictors of driving in individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2013;19:344-350.
95. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2008;7:1139-1151.
96. Chipchase SY, Lincoln NB, Radford KA. A survey of the effects of fatigue on driving in people with multiple sclerosis. *Disability and rehabilitation* 2003;25:712-721.
97. Archer C, Morris L, George S. Assessment and rehabilitation of driver skills: subjective experiences of people with multiple sclerosis and health professionals. *Disability and rehabilitation* 2014;36:1875-1882.
98. Rosti-Otajarvi EM, Hamalainen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014:CD009131.
99. George S, Crotty M, Gelinas I, Devos H. Rehabilitation for improving automobile driving after stroke. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014:CD008357.
100. Akinwuntan AE, Devos H, Baker K, et al. Improvement of driving skills in persons with relapsing-remitting multiple sclerosis: a pilot study. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2014;95:531-537.
101. Dehning M, Kim J, Nguyen CM, Shivapour E, Denburg NL. Neuropsychological performance, brain imaging, and driving violations in multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2014;95:1818-1823.

102. Dingus TA, Klauer SG, Neale VL, al. e. The 100-car naturalistic driving study. Phase III- results of the 100-car field experiment- Washington (DC): National Highway Traffic Safety Department, U.S. Department of Transportation. DOT HS 810 893. 2006.
103. Lings S. Driving accident frequency increased in patients with multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica* 2002;105:169-173.
104. Aksan N, Anderson SW, Dawson JD, Johnson AM, Uc EY, Rizzo M. Cognitive functioning predicts driver safety on road tests 1 and 2 years later. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012;60:99-105.
105. Vickers KL, Schultheis MT, Manning KJ. Driving after brain injury: Does dual-task modality matter? *NeuroRehabilitation* 2018;42:213-222.
106. Kust J, Dettmers C. [Driving ability with multiple sclerosis]. *Der Nervenarzt* 2014;85:829-834.
107. Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, et al. Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1992;42:859-863.

11. ANEXOS

económicos, negación de tráfico etc.

- ¿Cuántos años lleva sin conducir?

9. ¿Accidentes antes de la enfermedad?

10. ¿Accidentes después de ella?

11. ¿A que los atribuye?: ¿Exceso de velocidad? ¿Mal estado de la carretera?

¿Problemas de mi enfermedad? Otros.

12. Horas de conducción diarias

- Para ir a trabajar
- En viajes
- Relaciones sociales
- Grandes distancias

13. Cambios en la conducta de conducción

- Reducción de horas
- Coche adaptado

14. ¿Cuál es su trabajo actual?

15. Nivel de escolaridad: Universitaria Grado Medio Leer, Escribir, Cuentas

16. Tratamientos que hace en la actualidad (que puedan potencialmente interferir en la conducción).

19. ¿Ha declarado la enfermedad en tráfico? Si No

20. Impresión del entrevistador.

21. Fecha

11.2. ANEXO II. Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS)

Adaptado de (Kurtzke JF, 1983)⁴⁷

Escala EDSS de Kurtzke: criterios de puntuación

Sistema Funcional (SF)

Piramidal

0. normal.
1. Signos anormales sin incapacidad.
2. Incapacidad mínima.
3. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
4. Paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
5. Paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
6. Cuadriplejía.

Cerebelo

0. Normal.
 1. Signos anormales sin incapacidad.
 2. Ligera ataxia.
 3. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
 4. Ataxia intensa de todas las extremidades.
 5. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.
- X. Añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

Tronco del encéfalo

0. Normal.
1. Solamente signos.
2. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.

3. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
4. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
5. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

0. Normal.
1. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.
2. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
3. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.
5. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
5. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
6. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Vejiga e intestino (Redefinición de Goodkin et al. Neurology 1992; 42: 859-863)¹⁰⁷.

Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

Vejiga

0. Función normal.
1. Ligero titubeo, urgencia o retención.
2. Moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
3. Incontinencia < semanal.

4. Incontinencia > semanal.
5. Incontinencia diaria.
6. Catéter vesical.

Intestino

0. Función normal.
1. Estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
2. Estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
3. Incontinencia < semanal.
4. Incontinencia > semanal pero no a diario.
5. Ningún control intestinal.
6. Grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

0. Normal.
1. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
2. El ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
3. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
4. Id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
5. Id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
6. Grado 5 más agudeza visual máxima del mejor ojo de 20/60 o menor.

X. Añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Función cerebral o mental

0. Normal.
1. Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
2. Ligera alteración cognitiva.
3. Moderada alteración cognitiva.
4. Marcada alteración cognitiva.
5. Demencia o síndrome cerebral crónico.

V. Desconocido (en cada SF)

Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS)

- 0** Exploración neurológica normal (en la función mental se acepta el grado 1).
- 1.0** Ninguna incapacidad. Mínimos hallazgos exploratorios en uno de los SF (grado 1, exceptuando las funciones mentales)
- 1.5** Ninguna incapacidad. Mínimos hallazgos en más de uno de los SF (más de un grado 1, exceptuando las funciones mentales)
- 2.0** Mínima incapacidad en uno de los SF (un grado 2, el resto con grados 0 ó 1)
- 2.5** Mínima incapacidad en dos de los SF (dos grados 2, el resto con grados 0 ó 1)
- 3.0** Moderada incapacidad en uno de los SF (un grado 3, el resto con grados 0 ó 1) o ligera incapacidad en tres o cuatro SF (tres/cuatro con grados 2, y grados 0 ó 1 en el resto).
Completamente ambulante.

3.5 Completamente ambulante pero con moderada incapacidad en uno de los SF (grado 3) y uno o dos SF con grado 2; o dos SF con grado 3; o cinco SF con grado 2 (con 0 ó 1 en el resto).

4.0 Completamente ambulante sin ayuda, independiente, más de 12 horas al día a pesar de sufrir una grave incapacidad consistente en un SF con grado 4 (con grados 0 ó 1 en el resto), o combinaciones de grados menores con puntuaciones mayores que las mencionadas. Puede caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.

4.5 Completamente ambulante sin ayuda la mayoría del día. Puede trabajar una jornada completa, aunque tiene alguna limitación para tener una actividad plena, o necesita una ayuda mínima. Grave incapacidad consistente en un SF con grado 4 (con grados 0 ó 1 en el resto) o combinaciones mayores que las mencionadas antes. Puede caminar sin ayuda o descanso 300 metros.

5.0 Camina sin ayuda o descanso unos 200 metros. Tiene una incapacidad grave que dificulta todas sus actividades diarias (por ejemplo, para trabajar necesita condiciones especiales). Grado 5 en uno de los SF y con grados 0 ó 1 en el resto, o combinaciones de grados menores que habitualmente sobrepasan la puntuación de 4,0.

5.5 Camina sin ayuda o descanso unos 100 metros. Tiene una incapacidad grave que imposibilita todas sus actividades diarias. Grado 5 en uno de los SF con grados 0 ó 1 en el resto, o combinaciones de grados menores que habitualmente sobrepasan la puntuación de 4,0.

6.0 Necesita apoyo (bastón, muleta o corrector) intermitente o unilateral para caminar 100 metros con o sin descanso. (Normalmente la combinación de SF tiene, al menos, más de 2 grados 3)

6.5 Necesita apoyo bilateral (bastones, muleta o corrector) constante para andar 20 metros sin descanso. (Normalmente la combinación de SF tiene, al menos, más de 2 grados 3)

7.0 No puede andar más de 5 metros sin ayuda, está en silla de ruedas casi permanentemente. Utiliza una silla normal que conduce él mismo y puede cambiarse solo. Suele estar en la silla más de 12 horas al día. (Normalmente la combinación de SF tiene, al menos, más de 1 grado 4. Excepcionalmente es un grado 5 de la vía piramidal aislado).

7.5 No puede dar más que unos pocos pasos, está en silla de ruedas permanentemente, necesita ayuda para cambiarse. Conduce él mismo pero no puede utilizar una silla normal durante todo el día; puede necesitar una silla con motor. (Normalmente la combinación de SF tiene, al menos, más de 1 grado 4)

8.0 Actividad limitada a la cama o silla, puede usar una silla de ruedas para desplazarse, pero no puede estar fuera de la cama la mayoría del día. Conserva en parte su cuidado personal. Generalmente mantiene la funcionalidad de sus brazos. (Tiene habitualmente varios SF en grado 4)

8.5 Pasa la mayor parte del día en la cama. Conserva en parte su cuidado personal. Generalmente mantiene la funcionalidad de sus brazos. (Tiene habitualmente varios SF en grado 4)

9.0 Está encamado. Es absolutamente dependiente. Puede comunicarse y comer (La mayoría de los SF supera el grado 4).

9.5 Está encamado. Es absolutamente dependiente. No puede comunicarse o comer/tragar. Casi todos los SF superan el grado 4.

10 Muerte debida a EM

11.3. ANEXO III. Función de la extremidad inferior (T25P)

Adaptado de (Fischer JS., et al. 2001)⁷⁵

FUNCIONAMIENTO DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES: MARCHA CRONOMETRADA DE 8 M						
_____ Número de identificación del paciente	_____ Iniciales del paciente	Fecha de la visita: _____ Día	_____ Mes	_____ Año		

MARCHA CRONOMETRADA DE 8 M

¿Llevaba el paciente una OTP?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	
¿Usó un dispositivo de ayuda?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	
Dispositivo de ayuda usado (<i>marque uno</i>):			
<input type="checkbox"/> Ayuda unilateral	<input type="checkbox"/> Bastón	<input type="checkbox"/> Muleta	
<input type="checkbox"/> Ayuda bilateral	<input type="checkbox"/> Bastones	<input type="checkbox"/> Muletas	<input type="checkbox"/> Andador/andador con ruedas

Intento 1

Tiempo de la marcha de 8 m	_____	_____	_____	segundos
En los intentos completados, anote las circunstancias que hayan afectado al desempeño del paciente:				

Si no se ha completado el intento (<i>marque una</i>):		Especifique:		
<input type="checkbox"/> Incapaz de completar el intento a causa de limitaciones físicas ➡		_____		
<input type="checkbox"/> Otra ➡		_____		

Intento 2

Tiempo de la marcha de 8 m	_____	_____	_____	segundos
En los intentos completados, anote las circunstancias que hayan afectado al desempeño del paciente:				

Si no se ha completado el intento (<i>marque una</i>):		Especifique:		
<input type="checkbox"/> Incapaz de completar el intento a causa de limitaciones físicas ➡		_____		
<input type="checkbox"/> Otra ➡		_____		

¿Se necesitaron más de dos intentos para conseguir dos satisfactorios? Sí No
 Si la respuesta es Sí, especifique los motivos para hacer más de dos intentos:

11.4. ANEXO IV. Función de la extremidad superior (9HPT)

Adaptado de (Fischer JS., et al. 2001)⁷⁵

FUNCIONAMIENTO DE LAS EXTREMIDADES SUPERIORES: PRUEBA DEL TABLERO CON NUEVE ORIFICIOS (9-HPT)			
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> </div> <p style="font-size: small; text-align: center;">Número de identificación del paciente</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> </div> <p style="font-size: small; text-align: center;">Iniciales del paciente</p>	<p style="font-size: small;">Fecha de la visita:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> </div> <p style="font-size: small; text-align: center;">Día Mes Año</p>	
PRUEBA DEL TABLERO CON 9 ORIFICIOS			
MANO DOMINANTE (Marque una):			Derecha <input type="checkbox"/> Izquierda <input type="checkbox"/>
MANO DOMINANTE		MANO NO DOMINANTE	
Intento 1		Intento 1	
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> </div> <p style="font-size: small;">segundos</p> <p style="font-size: x-small;">En los intentos completados, anote las circunstancias que hayan afectado al desempeño del paciente:</p> <hr/> <p style="font-size: x-small;">Si no se ha completado el intento (<i>marque una</i>):</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: x-small;"> <div> <input type="checkbox"/> Incapaz de completar el intento a causa de limitaciones físicas ➡ <input type="checkbox"/> Otra ➡ </div> <div style="border-left: 1px solid black; padding-left: 5px;"> Especifique: <hr/> </div> </div>		<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> </div> <p style="font-size: small;">segundos</p> <p style="font-size: x-small;">En los intentos completados, anote las circunstancias que hayan afectado al desempeño del paciente:</p> <hr/> <p style="font-size: x-small;">Si no se ha completado el intento (<i>marque una</i>):</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: x-small;"> <div> <input type="checkbox"/> Incapaz de completar el intento a causa de limitaciones físicas ➡ <input type="checkbox"/> Otra ➡ </div> <div style="border-left: 1px solid black; padding-left: 5px;"> Especifique: <hr/> </div> </div>	
Intento 2		Intento 2	
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> </div> <p style="font-size: small;">segundos</p> <p style="font-size: x-small;">En los intentos completados, anote las circunstancias que hayan afectado al desempeño del paciente:</p> <hr/> <p style="font-size: x-small;">Si no se ha completado el intento (<i>marque una</i>):</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: x-small;"> <div> <input type="checkbox"/> Incapaz de completar el intento a causa de limitaciones físicas ➡ <input type="checkbox"/> Otra ➡ </div> <div style="border-left: 1px solid black; padding-left: 5px;"> Especifique: <hr/> </div> </div>		<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> </div> <p style="font-size: small;">segundos</p> <p style="font-size: x-small;">En los intentos completados, anote las circunstancias que hayan afectado al desempeño del paciente:</p> <hr/> <p style="font-size: x-small;">Si no se ha completado el intento (<i>marque una</i>):</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: x-small;"> <div> <input type="checkbox"/> Incapaz de completar el intento a causa de limitaciones físicas ➡ <input type="checkbox"/> Otra ➡ </div> <div style="border-left: 1px solid black; padding-left: 5px;"> Especifique: <hr/> </div> </div>	
<p style="font-size: x-small;">¿Se necesitaron más de dos intentos para obtener dos satisfactorios? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p style="font-size: x-small;">Si la respuesta es Sí, especifique los motivos para hacer más de dos intentos:</p> <hr/>		<p style="font-size: x-small;">¿Se necesitaron más de dos intentos para obtener dos satisfactorios? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p style="font-size: x-small;">Si la respuesta es Sí, especifique los motivos para hacer más de dos intentos:</p> <hr/>	

11.5. ANEXO V. Función cognitiva (PASAT)

Adaptado de (Fischer JS., et al. 2001)⁷⁵

FUNCIÓN COGNITIVA: PASAT — FICHA A																																
<table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td> </tr> </table> <p style="text-align: center; font-size: small;">Número de identificación del paciente:</p>											<table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td> </tr> </table> <p style="text-align: center; font-size: small;">Iniciales del paciente:</p>											<p>Fecha de la visita:</p> <table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td> </tr> </table> <p style="text-align: center; font-size: small;">Día Mes Año</p>										

PASAT — Ficha A

FRECUENCIA
N.º 1
(3 seg.)

	1+4	8	1	5	1	3	7	2	6	9
5	12	9	6	6	4	10	9	8	15	
4	7	3	5	3	6	8	2	5	1	
13	11	10	8	8	9	14	10	7	6	
5	4	6	3	8	1	7	4	9	3	
6	9	10	9	11	9	8	11	13	12	
7	2	6	9	5	2	4	8	3	1	
10	9	8	15	14	7	6	12	11	4	
8	5	7	1	8	2	4	9	7	9	
9	13	12	8	9	10	6	13	16	16	
3	1	5	7	4	8	1	3	8	2	
12	4	6	12	11	12	9	4	11	10	

N.º total de respuestas correctas (bruto) = _____

11.6. ANEXO VI. Ponderación de la calidad de vida en la esclerosis múltiple mediante la complementación del cuestionario adaptado al castellano Functional Assessment of Multiple Sclerosis (59 variables). Presentación al sujeto entrevistado: ‘A continuación, se le presentará una lista de afirmaciones sobre situaciones muy comunes en personas con su misma enfermedad. Dependiendo de lo cierto que haya sido para usted cada afirmación durante los últimos siete días, por favor, indíquenos sólo uno de los números que aparecen en cada línea’. Tomado de (Rivera-Navarro J. y col., 2001)⁵⁵

Escala 0. Nada 1. Un poco 2. Algo 3. Mucho 4. Muchísimo

Movilidad

1. A causa de su estado físico, tiene problemas para atender las necesidades de su familia
2. Puede trabajar (incluido el trabajo en casa)
3. Tiene dificultad para caminar
4. Ha limitado su actividad social a causa de su estado de salud
5. Tiene fuerza en las piernas
6. Tiene dificultad para desplazarse a sitios públicos
7. Tiene que organizarse en función de su estado de salud

Síntomas

8. Tiene náuseas
9. Tiene dolor
10. Se siente enfermo/a
11. Siente debilidad en todo el cuerpo
12. Tiene dolor en sus articulaciones
13. Se siente molesto/a con los dolores de cabeza
14. Se siente molesto/a con los dolores musculares

Estado emocional

15. Se siente triste

16. Está perdiendo la esperanza en la lucha contra su enfermedad
17. Puedo disfrutar de la vida
18. Se siente prisionero por su estado de salud
19. Se siente deprimido por su estado de salud
20. Se siente inútil
21. Se siente agobiado por su estado de salud Estado de ánimo general
22. Le satisface su trabajo (incluido el trabajo en casa)
23. Ha aceptado su enfermedad
24. Disfruta con sus pasatiempos de siempre
25. Está satisfecho con su vida (calidad de vida) actual
26. Está frustrado por su condición (por su estado de salud)
27. Siente que su vida tiene sentido
28. Se siente motivado para hacer cosas

Actividad mental y fatiga

29. Le falta energía
30. Se siente cansado
31. Tiene dificultad para comenzar las cosas porque está cansado
32. Tiene dificultad para terminar las cosas porque está cansado
33. Necesita descansar durante el día
34. Tiene dificultad para recordar las cosas
35. Tiene dificultad para concentrarse
36. Su actividad mental es más lenta que antes
37. Tiene dificultad para aprender cosas nuevas o recordar instrucciones

Ambiente familiar y social

- 38. Se siente cercano/a a sus amistades
- 39. Tiene el apoyo emocional de su familia
- 40. Tiene el apoyo de sus amistades
- 41. Su familia ha aceptado su enfermedad
- 42. Se siento satisfecho/a con la manera en que se comunica con su familia acerca de su enfermedad
- 43. A su familia le cuesta entender que su estado empeore
- 44. Siente que le marginan

Otras preocupaciones

- 45. Le molestan los efectos secundarios del tratamiento
- 46. Necesita estar acostado
- 47. Se siente cercano a su pareja (o a la persona que le da su principal apoyo)
- 48. ¿Está satisfecho con su vida sexual?
- 49. ¿Su médico atiende satisfactoriamente sus dudas?
- 50. Está satisfecho de cómo usted está afrontando su enfermedad
- 51. Se siente nervioso
- 52. Le preocupa que su enfermedad empeore
- 53. Duerme bien
- 54. Siente que empeoran los síntomas de su enfermedad con el calor
- 55. Tiene dificultad para controlar su orina
- 56. Orina con más frecuencia que normalmente
- 57. Le molestan los escalofríos
- 58. Tiene episodios de fiebre que le molestan
- 59. Se siente molesto con los espasmos musculares

11.7. ANEXO VII. Escala de Hamilton de depresión (HDRS). Tomado de (Ramos-Brieva JA. y col., 1986)⁶⁴.

Items	Criterios operativos de valoración
1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, intensidad)	<ul style="list-style-type: none"> - Ausente - Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado - Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente - Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia al llanto - El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sensación de culpabilidad	<ul style="list-style-type: none"> - Ausente - Se culpa a sí mismos, cree haber decepcionado a la gente - Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones - La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad - Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	<p>0. Ausente</p> <p>1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida</p> <p>2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse</p> <p>3. Ideas de suicidio o amenazas</p> <p>4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)</p>
4. Insomnio precoz	<p>0. Ausente</p> <p>1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora</p> <p>2. Dificultades para dormirse cada noche</p>
5. Insomnio medio	<p>0. Ausente</p> <p>1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche</p> <p>2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)</p>

6. Insomnio tardío	0. Ausente 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
7. Trabajo y actividades	0. Ausente 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones 6 Pérdida de interés en su actividad, aficiones, o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación 7 Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad 8 Dejó de trabajar por la presente enfermedad
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de la palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	0. Palabra y pensamiento normales 1. Ligeramente retraso en el diálogo 2. Evidente retraso en el diálogo 3. Diálogo difícil 4. Torpeza absoluta
9. Agitación	0. Ninguna 1. “Juega” con sus manos, cabellos, etc. 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.
10. Ansiedad psíquica	0. No hay dificultad 1. Tensión subjetiva e irritable 2. Preocupación por pequeñas cosas 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla 4. Terrores expresados sin preguntarle
11. Ansiedad somática	0. Ausente 1. Ligera 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad como:

	<ol style="list-style-type: none"> 1. ~ Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones 2. ~ Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias 3. ~ Respiratorios: Hiperventilación suspiros 4. ~ Frecuencia urinaria 5. ~ Sudoración
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	<ol style="list-style-type: none"> 0. Ninguno 1. Pérdida de apetito, pero come sin necesidad de que estimulen la sensación de pesadez en el abdomen 2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales
13. Síntomas somáticos generales	<ol style="list-style-type: none"> 0. Ninguno 1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad 2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2
14. Síntomas genitales	<ol style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Débil 2. Grave 3. Incapacitante, Síntomas como <ol style="list-style-type: none"> 1. ~ Pérdida de la libido 2. ~ Trastornos menstruales
15. Hipocondría	<ol style="list-style-type: none"> 0. No la hay 1. Preocupado de sí mismo (corporalmente) 2. Preocupado por su salud 3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc. 4. Ideas delirantes hipocondríacas
16. Pérdida de peso (completar A o B)	<p>A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación)</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No hay pérdida de peso 1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual. 2. Pérdida de peso definida (según el enfermo) <p>B. Según pesaje hecho por psiquiatra (evaluaciones siguientes)</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana 2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por termino medio)
<p>17. <i>Insight</i> (conciencia de enfermedad)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo 1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc. 2. Niega que esté enfermo