

Sensibilidad de la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) a la progresión de la enfermedad y la intervención terapéutica en las formas progresivas de la esclerosis múltiple

Diego Cadavid, Yongqiang Tang, Gilmore O'Neill

Introducción. El planteamiento habitual en las formas recidivantes de la esclerosis múltiple (EM) ha consistido en medir los efectos del tratamiento sobre las exacerbaciones clínicas y la discapacidad física determinados por la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS). Sin embargo, medir las recidivas clínicas no constituye una opción viable en las formas progresivas de la EM debido a su baja frecuencia y, por consiguiente, el planteamiento habitual en los ensayos clínicos centrados en las formas progresivas de la EM ha consistido en utilizar la EDSS como criterio de valoración primario.

Pacientes y métodos. Se examina la sensibilidad de la EDSS a la progresión de la enfermedad y los efectos del tratamiento en el contexto de ensayos clínicos de la EM secundaria progresiva (EMSP) y primaria progresiva (EMPP), y se compara con la correspondiente a las tres tareas funcionales de la escala funcional compuesta de la EM (MSFC): el *Timed 25 Foot Walk* (T25FW), el *9 Hole PEG* (9HP) y el *Paced Auditory Serial Attention Test* (PASAT).

Resultados. El tamaño del efecto de la EDSS tras dos años con placebo apenas alcanzó un valor de 0,2-0,3, tanto en la EMSP como en la EMPP, un resultado similar al obtenido en el 9HP y en el PASAT. Por el contrario, el tamaño del efecto del T25FW fue mucho mayor y estuvo condicionado en gran medida por los pacientes que no pudieron acabar la prueba.

Conclusiones. Se confirma la escasa sensibilidad de la EDSS frente a la progresión de la enfermedad y los efectos del tratamiento en el ámbito de la EMSP y la EMPP. Así, es recomendable utilizar otros criterios de valoración primarios en los ensayos terapéuticos de la EM progresiva.

Palabras clave. Discapacidad. EDSS. EMPP. EMSP. Esclerosis múltiple. Tamaño del efecto.

Introducción

Durante los dos últimos decenios hemos presenciado la aparición de tratamientos eficaces y novedosos para las formas recidivantes de la esclerosis múltiple (EM), pero por desgracia no podemos decir lo mismo de las formas progresivas de esta enfermedad, que incluyen la EM primaria progresiva (EMPP) y la EM secundaria progresiva (EMSP). Un factor esencial para analizar la eficacia de los tratamientos contra la EM estriba en la disponibilidad de criterios primarios de valoración válidos. El criterio de valoración primario que se ha venido utilizando tradicionalmente en los ensayos clínicos de las formas progresivas de la EM es la escala ampliada del estado de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) [1-4], creada en la década de los cincuenta por John Kurtzke con el propósito de reunir todos los resultados de la exploración neuro-

lógica de los pacientes con EM en sistemas neuroanatómicos independientes y mutuamente excluyentes que pudieran sumarse en una sola puntuación [1]. La escala del estado de discapacidad original se revisó en 1983 para incluir un total de 20 estadios que abarcan desde una puntuación correspondiente a la completa ausencia de discapacidad provocada por la EM (0 puntos) hasta la muerte ocasionada por la enfermedad (10 puntos) [3]. A pesar de esta reforma, el diseño de la EDSS la convierte en una escala compleja que muestra un rendimiento notablemente distinto en su tramo inferior (0-3,5 puntos), presente habitualmente en las formas recidivantes de la EM, respecto de su tramo superior (4-10 puntos), que caracteriza a las formas progresivas. Los primeros siete estadios (0-3,5 puntos) están condicionados por los cambios en la exploración neurológica con independencia de la deambulación, mientras que los ocho estadios siguientes

Experimental Neurology Group (D. Cadavid, G. O'Neill); Biostatistics Group (Y. Tang). Biogen Idec. Cambridge, MA, EE.UU.

Correspondencia:

Dr. Diego Cadavid.
Experimental Neurology Group.
Biogen Idec. 14 Cambridge Center,
Building 6, 6th floor, Room 124.
Cambridge, MA 02142, USA.

Fax:

617-6793580.

E-mail:

diego.cadavid@biogenidec.com

Conflictos de interés:

Los autores son empleados a tiempo completo y accionistas de Biogen Idec (Cambridge, MA, EE.UU.).

Aceptado tras revisión externa:

26.07.10.

Cómo citar este artículo:

Cadavid D, Tang Y, O'Neill G. Sensibilidad de la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) a la progresión de la enfermedad y la intervención terapéutica en las formas progresivas de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2010; 51: 321-9.

© 2010 Revista de Neurología

English version available
in www.neurologia.com

(4-7,5 puntos) están condicionados fundamentalmente por la capacidad deambulatoria. Los tres estadios superiores (8-9,5 puntos) atañen a los pacientes gravemente incapacitados y encamados que normalmente no se consideran candidatos para los ensayos clínicos.

A pesar de que la EDSS ha constituido un instrumento útil para demostrar los efectos terapéuticos en los ensayos clínicos centrados en las formas recidivantes de la EM, no ocurre lo mismo con los ensayos clínicos realizados en el ámbito de las formas progresivas [5-12]. Uno de los factores que podrían explicar el fracaso de los ensayos terapéuticos sobre la EM progresiva sería la escasa sensibilidad de la EDSS en los pacientes más discapacitados, con tamaños del efecto de apenas 0,1 [13]. Desde la década de los noventa se intenta elaborar y validar otros criterios de valoración para los ensayos clínicos de la EM basados en medidas funcionales objetivas [14,15]. El más estudiado de dichos criterios es la escala funcional compuesta de la EM (*Multiple Sclerosis Functional Composite*, MSFC), que mide la función deambulatoria y de los miembros superiores y la función cognitiva [16,17]. Sin embargo, cada vez está más claro que esta escala tampoco dispone de suficiente sensibilidad en la EM progresiva debido a su naturaleza compuesta [18]. Estudios recientes indican que un empeoramiento confirmado de al menos el 20% en el componente deambulatorio o de los miembros superiores de la MSFC constituye un indicador significativo de progresión [19,20]. En este artículo se compara la sensibilidad de la EDSS con la de los distintos componentes de la MSFC en dos ensayos clínicos de gran tamaño muestral efectuados en el contexto de la EMSP, el estudio IMPACT, y de la EMPP, el estudio OLYMPUS [7,21,22]. Los resultados confirman que la EDSS muestra una escasa sensibilidad frente a la evolución natural de la enfermedad y a la intervención terapéutica en las formas progresivas de la EM.

Pacientes y métodos

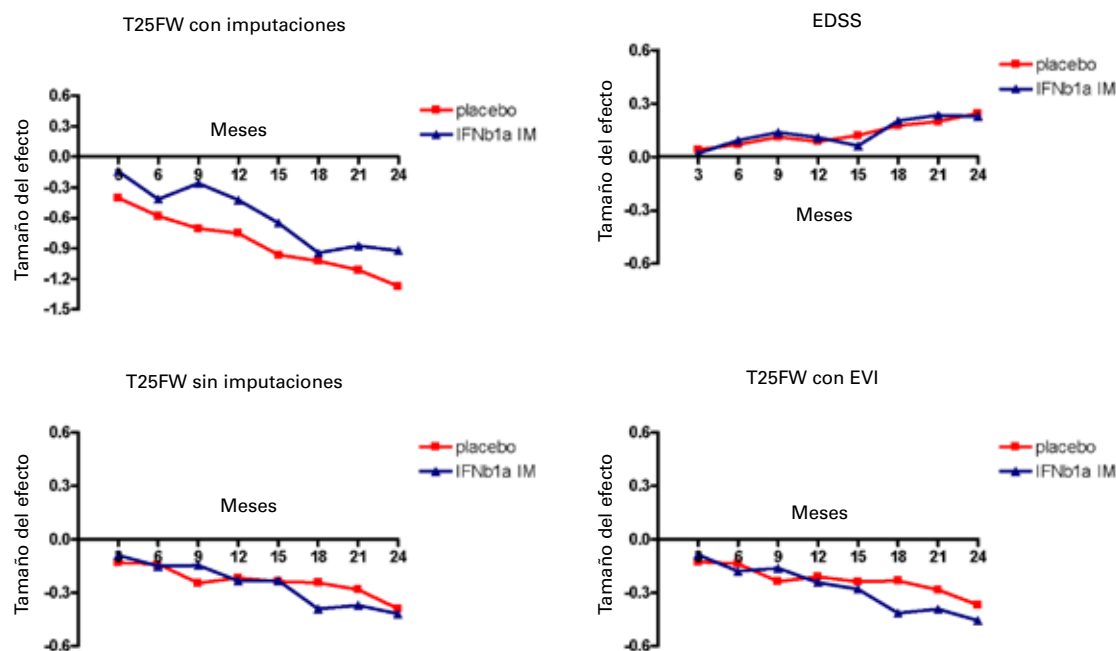
El análisis consistió en estudiar a lo largo del tiempo los cambios de la EDSS [3] y de los componentes de la MSFC [3,16,22] procedentes de dos estudios sobre la EM progresiva: uno centrado en la EMSP (IMPACT) [21] y otro en la EMPP (OLYMPUS) [7]. Los tres componentes de la MSFC analizados fueron: el *Timed 25 Foot Walk* (T25FW), el *9 Hole PEG* (9HP) y el *Paced Auditory Serial Attention Test* (PASAT) de 3 s. El T25FW cuantifica la función de los miembros inferiores y la movilidad y consiste en

recorrer una distancia de 25 pies (7,625 m) cronometrando el tiempo. El paciente se sitúa en el extremo del recorrido y debe caminar esa distancia tan rápidamente como pueda, pero de forma segura; el tiempo comienza a contar desde la señal de inicio y concluye cuando se alcanza la marca de los 25 pies. A continuación, el paciente debe volver a realizar la tarea regresando al punto de partida. El 9HP es un test cuantitativo, breve y estandarizado que investiga la función de los miembros superiores analizando dos veces la mano dominante y la mano no dominante. El paciente se sienta en una mesa frente a un pequeño recipiente que contiene nueve palitos y un bloque de madera o de plástico con nueve orificios: a la señal de inicio debe coger los nueve palitos uno a uno lo más rápidamente posible, introducirlos en los nueve orificios, sacarlos de nuevo con la mayor rapidez posible de uno en uno y depositarlos en el recipiente. El tiempo empleado en realizar la tarea se cronometra y se anota. Tras repetir la prueba con la mano dominante, el paciente debe realizar la prueba dos veces más con la mano no dominante. Por su parte, el PASAT constituye una medida de la función cognitiva que evalúa la velocidad y flexibilidad del procesamiento de la información auditiva y la capacidad de cálculo. Se realiza con una cinta magnetofónica o un disco compacto para garantizar la uniformidad en la velocidad de presentación del estímulo: el paciente escucha cada 3 s un número de una cifra y debe sumar cada nueva cifra a la anterior.

La sensibilidad de los componentes de la EDSS y la MSFC a la progresión de la enfermedad durante dos años se comparó utilizando el tamaño del efecto [24]. Éste se calculó como la diferencia entre la puntuación media en cada intervalo de tiempo establecido respecto a los valores medios iniciales, divididos por la desviación estándar inicial. En el caso de los tres componentes de la MSFC, el tamaño del efecto se calculó de tres formas distintas para tratar a los sujetos que no pudieron realizar o acabar la tarea:

- Aplicación de la imputación del valor extremo (*extreme value imputation*, EVI) utilizando la mayor de las puntuaciones *Z* resultantes en los conjuntos de datos del grupo de trabajo, tal y como se especifica en el manual de puntuación de la MSFC [23].
- Aplicación del criterio de imputación de la última observación realizada (*last observation carried forward*, LOCF). Esta técnica de análisis estadístico consiste en sustituir con la última medición disponible los valores del participante que no se hayan podido obtener, suponiendo

Figura 1. Sensibilidad de la EDSS y del T25FW a la progresión de la enfermedad y al tratamiento con interferón β -1a en el marco de la EMSP. Se comparó la sensibilidad de la EDSS y del T25FW a la progresión de la enfermedad en la EMSP utilizando los datos del estudio IMPACT. La sensibilidad se estudió calculando el tamaño del efecto del T25FW con distintas imputaciones: aplicando el criterio LOCF y EVI, con LOCF y sin EVI y, por último, sin ningún tipo de imputación. Destaca que el tamaño del efecto en el T25FW resulte mucho mayor que el observado en la EDSS cuando el cálculo se realiza de la manera tradicional aplicando las imputaciones LOCF y EVI.



que las respuestas del participante (p. ej., los criterios de valoración) se habrían mantenido estables sin empeorar o mejorar desde el momento de la retirada hasta la conclusión del estudio.

- Sin aplicar ninguna imputación.

La EDSS no está sujeta a ninguna imputación porque completar la 'tarea' no supone problema alguno. En dicha escala, el empeoramiento se traduce en un tamaño del efecto positivo (p. ej., en un aumento de la discapacidad), mientras que en todos los componentes de la MSFC el empeoramiento se traduce en un tamaño del efecto negativo (p. ej., el deterioro de una función).

Resultados

Comparación de la sensibilidad del T25FW y de la EDSS a la progresión de la enfermedad en la EMSP

El tramo progresivo de la EDSS (estadios $\geq 3,5$ puntos) mide principalmente la deambulación, y por

esta razón comenzamos comparando su sensibilidad a la progresión de la enfermedad y al tratamiento con interferón β -1a intramuscular con la del componente funcional deambulatorio de MSFC, es decir, el T25FW. Con este fin se calculó el tamaño del efecto correspondiente al T25FW y a la EDSS durante dos años en el grupo de pacientes con EMSP del estudio IMPACT, que fueron aleatorizados para recibir placebo ($n = 219$; el 89,5% concluyó los dos años de seguimiento) o inyecciones intramusculares semanales de 60 μ g de interferón β -1a ($n = 217$; el 87% concluyó los dos años de seguimiento). El tamaño del efecto del T25FW se calculó aplicando los criterios de imputación LOCF y EVI, LOCF sin EVI, y sin ambos. Los resultados revelaron que el tamaño del efecto observado en el grupo con placebo correspondiente al T25FW cuando se aplicaba el cálculo estándar (LOCF y EVI) era cinco veces mayor que el de la EDSS: $-1,27$ frente a $0,24$ (Fig. 1). Tanto el T25FW como la EDSS comenzaron a divergir de cero aproximadamente al cabo de seis meses, pero mientras el primero mostró un declive sostenido, la segunda, por el contrario, se mantuvo

relativamente plana durante la mayor parte de los dos años. La supresión del criterio EVI o de éste y del criterio LOCF en el cálculo del tamaño del efecto redujo el valor de éste en el T25FW de $-1,27$ a $-0,37$ y $-0,38$, respectivamente, lo cual indica que el gran tamaño del efecto observado en el T25FW se debió en gran parte a los pacientes que no pudieron acabar la prueba de deambulación.

A continuación, se procedió a examinar el tamaño del efecto de las inyecciones intramusculares semanales de interferón β -1a en la EDSS y el T25FW. Los resultados demostraron que si bien la curva del tamaño del efecto del grupo tratado se solapaba completamente con la curva del grupo con placebo en el caso de la EDSS, en el T25FW se observaba una clara y prolongada reducción del tamaño del efecto (Fig. 1). De manera similar a lo observado en el análisis anterior del grupo con placebo, la separación de las curvas del tamaño del efecto del T25FW correspondientes al grupo de tratamiento se redujo notablemente cuando no se aplicaron las imputaciones. En definitiva, el T25FW es mucho más sensible que la EDSS en la EMSP, tanto en términos de la progresión de la enfermedad como de la eficacia terapéutica del interferón β 1a; esta mayor sensibilidad parece explicarse en gran medida por los sujetos que no pudieron concluir el T25FW.

Sensibilidad del 9HP y del PASAT a la progresión de la enfermedad en la EMSP

A continuación se analizó el tamaño del efecto de la tarea funcional de los miembros superiores de la MSFC, el 9HP, tanto en lo que concierne a la progresión de la enfermedad como a la eficacia terapéutica del interferón β -1a en la EMSP. Los resultados revelaron que los tamaños del efecto del grupo con placebo fueron $-0,15$ al cabo de 12 meses y $-0,29$ a los 24 meses (Fig. 2), y que ninguno de ellos se vio afectado por la aplicación de los criterios de imputación LOCF y EVI. La separación del cero resultó evidente desde la primera evaluación. El tamaño del efecto en el grupo tratado con interferón β -1a fue $-0,10$ al cabo de 12 meses y $-0,20$ a los 24 meses, lo que supone una reducción de $0,5$ y $0,9$ respecto al placebo (Fig. 2). En conclusión, el 9HP manifestó tamaños del efecto pequeños aun después de dos años, pero aparentemente fue capaz de detectar cambios tanto por los efectos de la enfermedad como por los beneficios terapéuticos del interferón β -1a sobre la función del miembro superior.

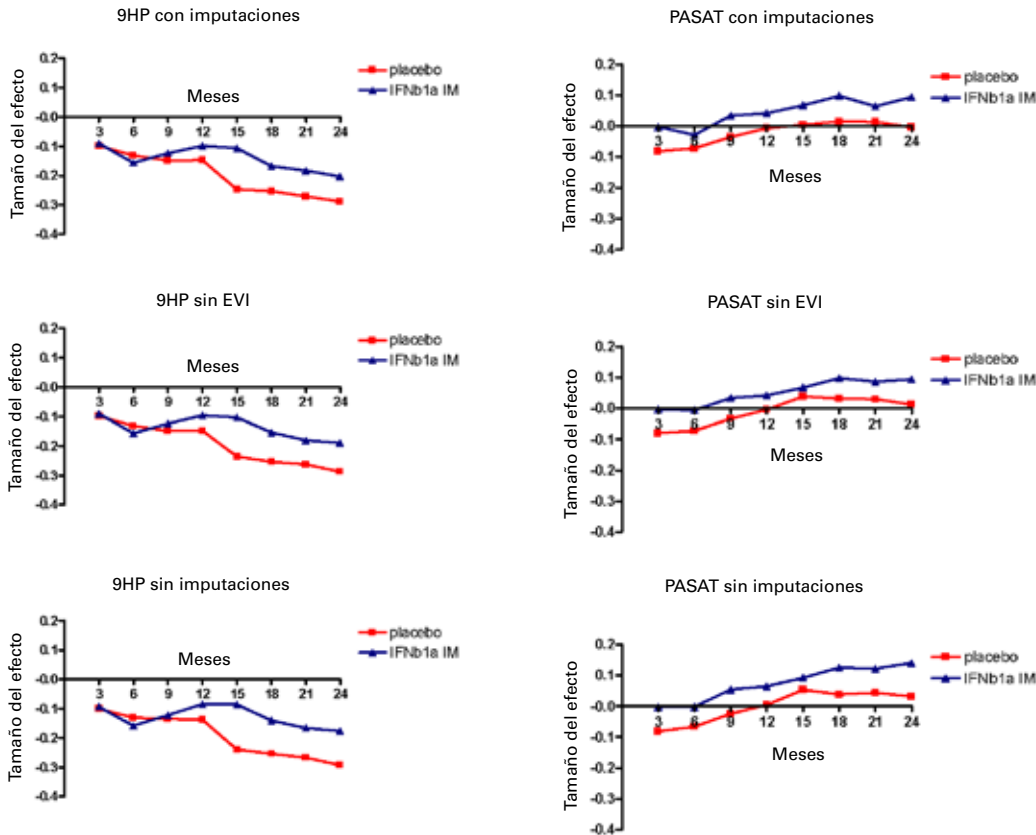
Seguidamente examinamos el tamaño del efecto de la tarea cognitiva de la MSFC, el PASAT de 3 s,

tanto sobre la progresión de la enfermedad como por la eficacia terapéutica del interferón β -1a. Los resultados revelaron que, a diferencia de las dos tareas deambulatorias (EDSS y T25FW) y la tarea de los miembros superiores (9HP), el rendimiento del PASAT no manifestaba cambio alguno al cabo de 12 y 24 meses (tamaño del efecto = 0 en ambos intervalos; Fig. 2). Los tamaños del efecto del PASAT no se vieron influidos por la imputación aplicada, fuera LOCF o EVI. El único cambio observado a lo largo de los dos años en el grupo con EMSP que recibió placebo fue una pequeña pérdida de la velocidad de procesamiento, que apareció pronto y remitió gradualmente durante el segundo semestre del primer año (Fig. 2). Los análisis del tamaño del efecto demostraron que el grupo tratado con interferón β -1a no experimentó la temprana pérdida de la velocidad de procesamiento observada en el grupo placebo (Fig. 2). Durante el segundo año del estudio se produjo un leve aumento de los tamaños del efecto y, en consecuencia, los tamaños del efecto del grupo tratado con interferón a los 12 y 24 meses fueron mayores que los del grupo con placebo: $0,042$ y $0,094$, respectivamente. La conclusión es que el PASAT no pudo detectar los efectos de la progresión de la enfermedad sobre la cognición en la EMSP durante el transcurso de dos años. Pese a ello, aparentemente fue capaz de detectar los efectos terapéuticos del interferón β -1a sobre la cognición, tanto al principio como gradualmente durante el segundo año.

Comparación de la sensibilidad de la EDSS y de los componentes de la MSFC frente a la progresión de la enfermedad y al tratamiento con interferón β -1a en la EMSP

La sensibilidad al cabo de uno y dos años de la EDSS se comparó con la sensibilidad del T25FW, del 9HP y del PASAT frente a la progresión de la enfermedad (Fig. 3) y el tratamiento semanal con inyecciones intramusculares de $60 \mu\text{g}$ de interferón β -1a (Fig. 4). Los resultados muestran que el T25FW resultó más sensible a la progresión de la enfermedad en la EMSP al cabo de uno y dos años que la EDSS y los otros dos componentes de la MSFC (Fig. 3). El PASAT manifestó la sensibilidad más baja al cabo de uno y dos años, seguido de la EDSS. El tamaño del efecto en la respuesta al tratamiento con interferón β -1a durante dos años respecto al placebo también manifestó su valor más elevado en el T25FW: un valor de $0,245$ en comparación con $0,10$ del 9HP, $0,074$ del PASAT y $0,003$ de la EDSS (Fig. 4).

Figura 2. Sensibilidad del 9HP y del PASAT de 3 s a la progresión de la enfermedad en la EMSP. En nuestro estudio se comparó la sensibilidad de ambas pruebas utilizando el tamaño del efecto con imputaciones (LOCF y EVI) y sin ellas. En el 9HP existe una pérdida neta de rendimiento (tamaño del efecto negativo), mientras que en el PASAT se constata una ganancia neta de rendimiento, sin que las imputaciones influyan en los resultados. En ambas pruebas funcionales, el tamaño del efecto resulta insignificante al cabo de un año y pequeño al cabo de dos. Las curvas del tamaño del efecto correspondientes a los sujetos aleatorizados a placebo y a los aleatorizados al tratamiento con interferón β -1a divergen en ambos tests.



Comparación de la sensibilidad de la EDSS y del T25FW en el ámbito de la EMSP y de la EMPP

Se examinó comparativamente la sensibilidad de la EDSS y del T25FW a la progresión de la enfermedad en el ámbito de la EMSP y de la EMPP. Con este fin se calculó el tamaño del efecto de la EDSS y del T25FW (con LOCF y EVI) en los grupos con placebo de los estudios IMPACT ($n = 219$; el 89,5% concluyó los dos años de seguimiento) y OLYMPUS ($n = 147$; el 84% concluyó los dos años de seguimiento). Los resultados evidencian que las curvas del tamaño del efecto correspondientes a la EDSS resultaron similares en la EMSP y la EMPP, aunque la magnitud fue mayor en ésta última, con 0,33 com-

parado con 0,24 al cabo de los dos años (Fig. 5). La EMPP, a diferencia de la EMSP, manifestó una mejora en la EDSS en la primera visita realizada después de la aleatorización (tamaño del efecto a los tres meses en la EMPP: $-0,06$, frente a $0,4$ en la EMSP). El mayor aumento del tamaño del efecto se produjo entre los meses 15 y 21: $0,16$ en el caso de la EMPP y $0,08$ en la EMSP. El análisis de las curvas del tamaño del efecto correspondientes al T25FW reveló curvas similares para la EMSP y la EMPP (Fig. 5), aunque esta vez el tamaño del efecto a los dos años fue mayor en el caso de la EMSP: $-1,09$ frente a $-0,76$ de la EMPP, lo que supone una diferencia de $0,33$ (Fig. 5). Este tamaño del efecto mayor de la EMSP respecto a la EMPP fue evidente en

Figura 3. Sensibilidad a la progresión de la enfermedad en la EMSP por año de la EDSS y de las pruebas funcionales de la MSFC. Se calculó el tamaño del efecto uno (Y1) y dos (Y2) años después de la aleatorización a placebo de 219 sujetos con EMSP correspondiente a la EDSS y al T25FW, 9HP y PASAT (todos ellos componentes de la MSFC con imputaciones). El tamaño del efecto es mucho mayor en el T25FW que en la EDSS o en los demás componentes de la MSFC, tanto uno como dos años después. También destaca que las cuatro mediciones del tamaño del efecto fueron mayores el segundo año. El PASAT manifestó el menor tamaño del efecto de las cuatro mediciones.

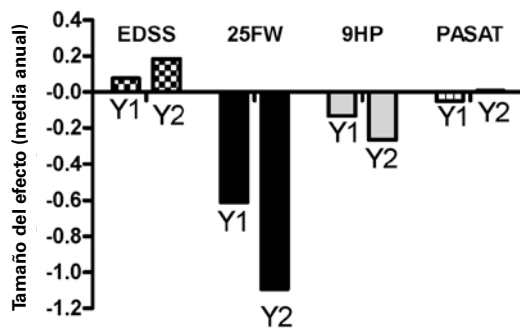
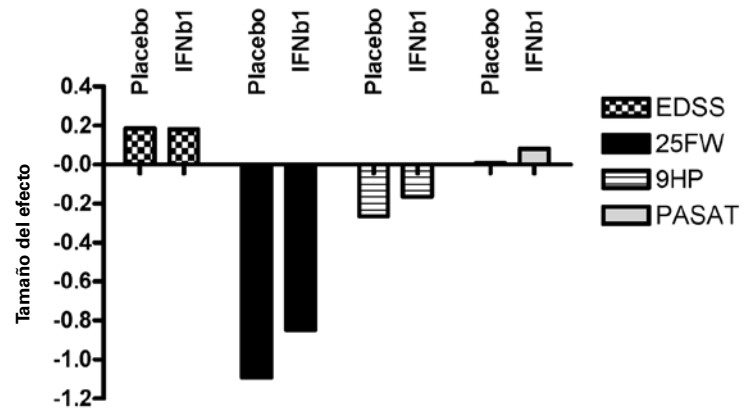


Figura 4. Comparación de la sensibilidad de la EDSS y de las pruebas funcionales de la MSFC al tratamiento de la EMSP con interferón β -1a durante dos años. Se calculó el tamaño del efecto dos años después de la aleatorización de los sujetos con EMSP a placebo ($n = 219$) o a inyecciones intramusculares semanales de $60 \mu\text{g}$ de interferón β -1a ($n = 217$) correspondiente a la EDSS, el T25FW, el 9HP y el PASAT (todos ellos componentes de la MSFC con imputaciones). Destaca que el tamaño del efecto observado en el grupo con placebo se redujo por el tratamiento con interferón β -1a en los tres componentes de la MSFC, pero no en el caso de la EDSS.



la visita del estudio del tercer mes: $-0,39$ frente a $-0,13$, una diferencia de $0,26$. Estos resultados indican que el T25FW es más sensible a la progresión de la enfermedad que la EDSS, tanto en el contexto de la EMSP como de la EMPP.

Discusión

La EDSS requiere en sus estadios superiores (3,5-7 puntos) grandes deterioros de la deambulación para clasificar al paciente como ‘en progresión’ (Tabla). La principal ventaja del uso de la EDSS en los ensayos terapéuticos de las formas progresivas de la EM estriba en que minimiza el riesgo de juzgar la progresión de la discapacidad basándose en diferencias pequeñas o fluctuantes de la capacidad deambulatoria. Sin embargo, el reiterado fracaso de los ensayos clínicos centrados en las formas progresivas de la EM que han empleado la EDSS para demostrar los efectos del tratamiento plantea la cuestión de si esta escala sitúa demasiado alto el listón para la autorización de fármacos. Nuestro análisis de dos ensayos clínicos efectuados en el ámbito de la EMSP y la EMPP confirma la escasa sensibilidad de la EDSS para detectar los cambios resultantes tanto de la progresión de la enfermedad como del tratamiento. La deficiente sensibilidad de la EDSS ya se había señalado con anterioridad [13], pero a pesar de ello sigue

utilizándose como criterio de valoración primario en los ensayos clínicos de la EMSP y la EMPP [5,7,8].

La sensibilidad de los criterios de valoración clínicos se define como su capacidad de detectar cambios clínicamente evidentes, incluso pequeños [13]. El tamaño del efecto constituye una herramienta útil para comparar la sensibilidad de las diferentes medidas clínicas [24]. Nuestro análisis reveló que el tamaño del efecto de la EDSS es bastante pequeño tanto en la EMSP como en la EMPP, incluso al cabo de dos años, tiempo empleado habitualmente en la mayoría de los ensayos clínicos de la EM que tienen como objetivo el registro de un medicamento.

En general, cuanto mayor es el tamaño del efecto, mayor es el impacto de la intervención o la progresión de enfermedad subyacente que se está analizando. Cohen ha escrito largo y tendido sobre este tema [24] y en su conocido libro sugiere que un tamaño del efecto de $0,8$ es grande, más de $0,3$ es moderado y $0,2$ es pequeño. Esta afirmación se interpreta habitualmente como que todo resultado menor de $0,2$ resulta insignificante y, consecuentemente, la capacidad de la EDSS para captar los efectos de la progresión de la enfermedad en el ámbito de la EMSP y la EMPP resulta insignificante durante el primer año (tamaño del efecto $\leq 0,1$) y pequeña durante el segundo (Fig. 5). Los criterios basados en la distribución se emplean a menudo para definir el cambio mínimamente importante (*minimally im-*

portant change, MIC) en una intervención. Un estudio sobre la enfermedad de Parkinson utilizó un tamaño del efecto de 0,2 para definir el MIC de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) [25], y otro estudio de escalas del cáncer de mama empleó un tamaño del efecto de 0,33 para definir el MIC [26]. En fechas recientes, algunos autores han utilizado criterios porcentuales en lugar del tamaño del efecto para definir el MIC del T25FW [27,28]. Aunque el cambio porcentual funciona bien en las estadísticas de cocientes en las que la varianza es proporcional a la media (distribución *log-normal*), el tamaño del efecto resulta más adecuado para las estadísticas de desviación media.

El pequeño tamaño del efecto observado en los grupos de placebo de los estudios IMPACT y OLYMPUS plantea la posibilidad de que tal vez los sujetos que participaron en estos ensayos no presentaran una enfermedad progresiva activa. Los criterios de admisión del estudio IMPACT [21] precisaban individuos de ambos sexos y de edades comprendidas entre 18 y 60 años, ambos inclusive, aquejados de EMSP [29], definida como una enfermedad de progresión gradual a lo largo de los últimos 12 meses y una puntuación de la EDSS comprendida entre 3,5 y 6,5, ambas inclusive. Por su parte, los criterios de admisión del estudio OLYMPUS [7] consistían en una edad de 18-65 años, diagnóstico confirmado de EMPP según la definición de los criterios de McDonald, duración de la enfermedad igual o superior a un año, puntuación inicial de la EDSS entre 2,0 y 6,5 puntos, ambas inclusive, y una puntuación igual o superior a 2,0 del sistema piramidal en la escala de sistemas funcionales EDSS derivada de las observaciones en los miembros inferiores. Así pues, en ambos estudios clínicos se intentó reclutar pacientes que presentaran una enfermedad progresiva activa. La otra hipótesis que explicaría el pequeño tamaño del efecto observado en los grupos con placebo de ambos ensayos es que la EDSS no es sensible a la progresión de la enfermedad ni en el caso de la EMSP ni en el de la EMPP. Aunque con el 9HP y el PASAT se observaron tamaños del efecto similares a los de la EDSS, no fue así en el T25FW: en los grupos con placebo de los estudios de EMSP y EMPP se observó un empeoramiento progresivo de la capacidad deambulatoria en el T25FW, que en la EMSP se evidenciaba ya desde la visita del tercer mes (Fig. 5). De manera similar, aunque la EDSS no pudo detectar beneficio terapéutico alguno de las inyecciones intramusculares semanales de 60 µg de interferón β-1a en la EMSP, las tres pruebas funcionales de la MSFC sí detectaron diferencias entre los grupos de placebo y de tratamiento activo del estudio IMPACT (Fig. 4). Esta diferencia resultó más

Tabla. Pérdida de deambulación necesaria para ser considerado 'en progresión' según la EDSS administrada a los sujetos con EM que presentaban puntuaciones de 3,5-6,5 en el momento de su admisión en los ensayos clínicos.

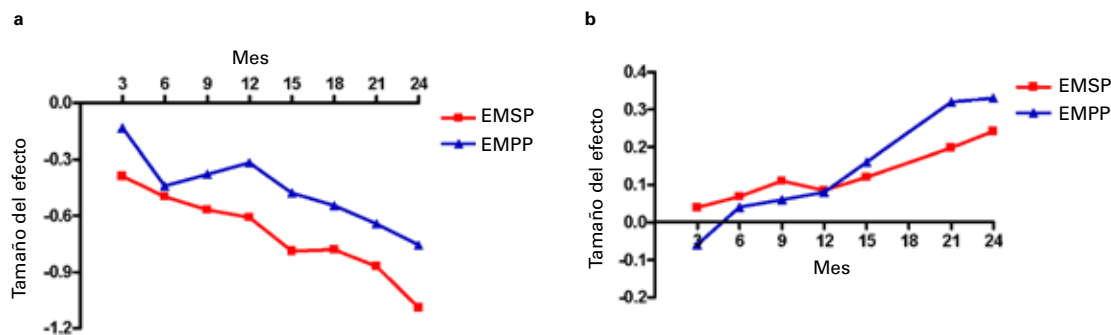
EDSS inicial	Cambio requerido	Significado de la pérdida de deambulación	Magnitud de la pérdida
3,5	1 punto	Pasa de caminar sin limitaciones a caminar hasta 300 m	> 200 m
4	1 punto	Pasa de caminar 500 m a caminar como máximo 300 m	200 m
4,5	1 punto	Pasa de caminar 300 m a caminar como máximo 100 m	200 m
5	1 punto	Pasa de caminar 200 m sin ayuda a caminar 100 m con bastón	100 m + bastón
5,5	1 punto	Pasa de caminar 100 m sin ayuda a caminar 20 m con andador	80 m + andador
6	0,5 puntos	Pasa de caminar 100 m con bastón a caminar 20 m con andador	80 m
6,5	0,5 puntos	Pasa de caminar 20 m con andador a caminar < 5 m con andador	> 15 m

acusada en el caso del T25FW, con una diferencia en el tamaño del efecto de 0,245 sobre el grupo placebo.

Estos resultados suscitan la importante cuestión de qué constituye un cambio clínicamente importante de la función deambulatoria en el ámbito de la EM. En un reciente estudio longitudinal de dos años realizado en Finlandia con pacientes ambulatorios con EM ($n = 120$), el 51% de los participantes refirió un deterioro de la deambulación, mientras que sus médicos sólo comunicaron deterioro en un 26% [30-33]. El MIC en la deambulación correspondiente al grupo en su conjunto a lo largo de los dos años se situó en 53 m utilizando como criterio externo la EDSS [3] y la escala RAND de 36 ítems [34]. El MIC correspondiente al subgrupo de pacientes con una puntuación más alta de la EDSS (4-6,5 puntos) fue menor: unos 40 m durante dos años [Paltamaa], comunicación personal]. En una población anciana sana, el MIC para la pérdida de deambulación se ha estimado como similar, en torno a 20 m, y una pérdida de 40-50 m se considera sustancial [35]. Esto indica que la magnitud del cambio requerida para clasificar a un paciente con EM 'en progresión' en la escala EDSS (Tabla) excede con mucho el MIC.

Diversos estudios han investigado qué grado de cambio en el T25FW es clínicamente significativo. La mayoría de tales estudios [19,20,27,28,36,37], aunque no todos [38,39], han determinado que una pér-

Figura 5. Comparación de la sensibilidad a la progresión de la enfermedad del T25FW (a) y de la EDSS (b) en el ámbito de la EMSP y la EMPP. Se comparó el tamaño del efecto del T25FW y de la EDSS en pacientes con EMSP ($n = 219$; el 89,5% finalizó los dos años de seguimiento) y con EMPP ($n = 147$; el 84% finalizó los dos años de seguimiento) que fueron aleatorizados a placebo. Tanto la curva del tamaño del efecto del T25FW como la de la EDSS son similares en el contexto de la EMSP y de la EMPP. El tamaño del efecto en el T25FW es mucho mayor que el de la EDSS, tanto en la EMSP como en la EMPP. Al cabo de dos años, el tamaño del efecto en el T25FW es mayor en la EMSP que en la EMPP, mientras que en la EDSS sucede lo contrario.



didada igual o superior al 20% en el T25FW constituye un cambio clínicamente significativo de la función deambulatoria. Nuestros análisis indican que el T25FW es capaz de detectar cambios clínicamente significativos en la deambulación (tamaño del efecto $> 0,2$), causados por la progresión de la enfermedad o propiciados por el tratamiento con interferón β -1a, que la EDSS no pudo detectar (Figs. 1 y 5). Esta observación concuerda con resultados previos que sugieren que las medidas de la distancia máxima recorrida y el tiempo empleado en caminar distancias cortas (como el T25FW) aportan una información más precisa de la afectación de la deambulación en la EM que la EDSS [40]. Estas medidas alternativas deben permitir una mejor discriminación de las diferencias entre los pacientes y aportar una mayor sensibilidad para detectar los efectos terapéuticos en los ensayos clínicos centrados en las formas progresivas de la EM. Nuestros resultados indican que la EDSS no debería emplearse como único criterio de valoración primario en los ensayos terapéuticos de las formas progresivas de la EM.

Bibliografía

1. Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology* 1955; 5: 580-3.
2. Kurtzke JF. Further notes on disability evaluation in multiple sclerosis, with scale modifications. *Neurology* 1965; 15: 654-61.
3. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
4. Kurtzke JF. Origin of DSS: to present the plan. *Mult Scler* 2007; 13: 120-3.
5. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61: 14-24.
6. Wolinsky JS. The PROMiSe trial: baseline data review and progress report. *Mult Scler* 2004; 10 (Suppl 1): S65-72.
7. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; 66: 460-71.
8. Kappos L, Weinschenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004; 63: 1779-87.
9. Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Thompson A, Beckmann K, Dahlke F. Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology* 2001; 57: 1969-75.
10. Li DK, Zhao GJ, Paty DW. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology* 2001; 56: 1505-13.
11. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology* 2001; 56: 1496-504.
12. European Study Group on Interferon Beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-7.
13. Hobart J, Freeman J, Thompson A. Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition. *Brain* 2000; 123 (Pt 5): 1027-40.
14. Rudick R, Antel J, Confavreux C, Cutter G, Ellison G, Fischer J, et al. Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann Neurol* 1997; 42: 379-82.
15. Goodkin DE, Priore RL, Wende KE, Campion M, Bourdette DN, Herndon RM, et al. Comparing the ability of various composite outcomes to discriminate treatment effects in MS clinical trials. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Mult Scler* 1998; 4: 480-6.
16. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional

- composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999; 122 (Pt 5): 871-82.
17. Miller DM, Rudick RA, Cutter G, Baier M, Fischer JS. Clinical significance of the multiple sclerosis functional composite: relationship to patient-reported quality of life. *Arch Neurol* 2000; 57: 1319-24.
 18. Kragt JJ, Thompson AJ, Montalban X, Tintoré M, Río J, Polman CH, et al. Responsiveness and predictive value of EDSS and MSFC in primary progressive MS. *Neurology* 2008; 70 (Pt 2): 1084-91.
 19. Bosma LV, Kragt JJ, Brieve L, Khaleeli Z, Montalban X, Polman CH, et al. Progression on the Multiple Sclerosis Functional Composite in multiple sclerosis: what is the optimal cut-off for the three components? *Mult Scler* 2010; 16: 862-7.
 20. Rudick RA, Polman CH, Cohen JA, Walton MK, Miller AE, Confavreux C, et al. Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler* 2009; 15: 984-97.
 21. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans ME, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002; 59: 679-87.
 22. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Jak AJ, et al. Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. *Arch Neurol* 2001; 58: 961-7.
 23. Fischer J, Jak AJ, Kniker JE, Rudick R, Cutter G. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) administration and scoring manual. 2001. URL: <http://www.nationalmssociety.org/for-professionals/researchers/clinical-study-measures/msfc/index.aspx>.
 24. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2 ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum; 1988.
 25. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale. *Arch Neurol* 2010; 67: 64-70.
 26. Eton DT, Cella D, Yost KJ, Yount SE, Peterman AH, Neuberger DS, et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 898-910.
 27. Hoogervorst EL, Kalkers NE, Cutter GR, Uitdehaag BM, Polman CH. The patient's perception of a (reliable) change in the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler* 2004; 10: 55-60.
 28. Kragt JJ, Van der Linden FA, Nielsen JM, Uitdehaag BM, Polman CH. Clinical impact of 20% worsening on Timed 25-foot Walk and 9-hole Peg Test in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 594-8.
 29. 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: 907-11.
 30. Paltamaa J, Sarasoja T, Leskinen E, Wikstrom J, Malkia E. Measures of physical functioning predict self-reported performance in self-care, mobility, and domestic life in ambulatory persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 1649-57.
 31. Paltamaa J, Sarasoja T, Leskinen E, Wikstrom J, Malkia E. Measuring deterioration in international classification of functioning domains of people with multiple sclerosis who are ambulatory. *Phys Ther* 2008; 88: 176-90.
 32. Paltamaa J, Sarasoja T, Wikstrom J, Malkia E. Physical functioning in multiple sclerosis: a population-based study in central Finland. *J Rehabil Med* 2006; 38: 339-45.
 33. Paltamaa J, West H, Sarasoja T, Wikstrom J, Malkia E. Reliability of physical functioning measures in ambulatory subjects with MS. *Physiother Res Int* 2005; 10: 93-109.
 34. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Econ* 1993; 2: 217-27.
 35. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 743-9.
 36. Schwid SR, Goodman AD, McDermott MP, Bever CF, Cook SD. Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? *Neurology* 2002; 58: 1294-6.
 37. Hoogervorst EL, Kalkers NE, Van Winsen LML, Uitdehaag BM, Polman CH. Differential treatment effect on measures of neurologic exam, functional impairment and patient self-report in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001; 7: 335-9.
 38. Costelloe L, Hutchinson M. Is a 20% change in MSFC components clinically meaningful? *Mult Scler* 2007; 13: 1076.
 39. Costelloe L, O'Rourke K, Kearney H, McGuigan C, Gribbin L, Duggan M, et al. The patient knows best: significant change in the physical component of the Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29 physical). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 841-4.
 40. Schwid SR, Goodman AD, Mattson DH, Mihai C, Donohoe KM, Petrie MD, et al. The measurement of ambulatory impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49: 1419-24.

Responsiveness of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) to disease progression and therapeutic intervention in progressive forms of multiple sclerosis

Introduction. The standard approach in relapsing forms of multiple sclerosis (MS) has been to measure therapeutic effects on clinical exacerbations and physical disability as determined by the Expanded Disability Status Scale (EDSS). However, measuring clinical relapses is not a viable option in the progressive forms of MS because of their low frequency. Therefore, the standard approach in clinical trials of progressive forms of MS has been to use the EDSS as primary outcome measure.

Patients and methods. We examined the responsiveness of the EDSS to disease progression and treatment effects in the context of clinical trials of secondary progressive (SPMS) and primary progressive (PPMS) MS and compared it to the three functional tasks of the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): the Timed 25 Foot Walk (T25FW), the 9 Hole PEG (9HP), and the Paced Auditory Serial Attention Test (PASAT).

Results. The effect size of the EDSS after two years on placebo was only 0.2-0.3 in both SPMS and PPMS, similar to the 9HP and the PASAT. In contrast, the effect size of the T25FW was much greater and driven to a large extent by subjects who could not complete the task.

Conclusions. The EDSS shows poor responsiveness to both disease progression and treatment effects in SPMS and PPMS. The use of alternative primary outcome measures is recommended for therapeutic trials of progressive MS.

Key words. Disability. EDSS. Effect size. Multiple sclerosis. PPMS. SPMS.