

LIBRO BLANCO

ESTANDARIZACIÓN DE LOS
RESULTADOS EN SALUD PARA
EL MANEJO DE LOS PACIENTES
CON **ESCLEROSIS MÚLTIPLE
RECURRENTE REMITENTE** EN
ESPAÑA

ONC-EP-xxxxxxxxxxxxx

OUTCOMES¹⁰

 Bristol Myers Squibb™

LIBRO BLANCO

ESTANDARIZACIÓN DE LOS
RESULTADOS EN SALUD PARA
EL MANEJO DE LOS PACIENTES
CON **ESCLEROSIS MÚLTIPLE
RECURRENTE REMITENTE** EN
ESPAÑA

© 2024, los autores

© 2024, Bristol-Myers Squibb

Calle Quintanavides, 15

28050 Madrid

© 2024, Outcomes'10

Avenida Sos Baynat, s/n

Universidad Jaime I, Edificio Espaitec 2

12071 Castelló (Castelló de la Plana)

Correo: info@outcomes10.com

Sobre BMS

Bristol-Myers Squibb es una empresa biofarmacéutica global cuya misión es descubrir, desarrollar y poner a disposición de los pacientes medicamentos innovadores que les ayuden a superar sus enfermedades. Más información en www.bms.es

Sobre Outcomes'10

Outcomes'10 es una consultoría científica y estratégica, especializada en investigación de resultados en salud, economía de la salud y acceso al mercado. Su labor consiste en desarrollar proyectos científicos innovadores en colaboración con la industria farmacéutica, la industria de tecnologías sanitarias, asociaciones de pacientes, profesionales sanitarios, sociedades científicas, escuelas de negocio, universidades, profesionales biosanitarios y la Comisión Europea. Más información en www.outcomes10.com

ISBN:

Depósito legal:

Primera edición:

No se permite la reproducción total o parcial de este libro ni su incorporación a ningún sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, mediante fotocopias, por grabación u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito del editor. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual.

COMITÉ CIENTÍFICO

Neurología

Miguel Llana González,

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

Virginia Meca Lallana,

Hospital Universitario La Princesa, Madrid

Celia Oreja-Guevara,

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Alfredo Rodríguez Antigüedad,

Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bizkaia.

Farmacia hospitalaria

Olga Delgado Sánchez,

Hospital Universitario Son Espases, Illes Balears

Alberto Morell Baladrón,

Hospital Universitario La Princesa, Madrid

Neuroradiología

Àlex Rovira Cañellas,

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Enfermería

Noelia Becerril Ríos,

Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla

Neuropsicología

Mónica Borges Guerra,

Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla

Representante de pacientes

Pedro Carrascal Rueda,

Esclerosis Múltiple España, Madrid

Proyecto coordinado por Outcomes'10 y patrocinado por Bristol-Myers Squibb

EXPERTOS PARTICIPANTES EN EL PROYECTO

Neurología

Ana M^a Alonso Torres,
Hospital Regional Universitario de Málaga.

Lucía Forero Díaz,
Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Sara García Gil-Perotín,
Hospital Politécnico Universitario La Fe, Valencia.

Montserrat González Platas,
Hospital Universitario de Canarias, La Laguna.

Lamberto Landete Pascual,
Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

José Meca Lallana,
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Luciana Midaglia,
Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya.

Ester Moral Torres,
Complejo Hospitalario y Universitario Moisès Broggi, Barcelona.

Nieves Téllez Lara,
Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Farmacia hospitalaria

Reyes Abad Sazatornil,
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Pilar Blasco Segura,
Hospital General Universitario, Valencia.

M^a Pilar Díaz Ruiz,
Hospital Universitario Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

María Queralt Gorgas Torner,
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Carlos Martínez Martínez,
Hospital Universitario Araba (HUA), Vitoria-Gasteiz.

Alejandro Santiago Pérez,
Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.

Neurorradiología

Cristina Auger Acosta,
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Alberto Cabrera Zubizarreta,
Neurorradiología HT médica.

Antonio Saiz Ayala,
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Enfermería

Beatriz del Río Muñoz,
Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

Ana María Lozano Ladero,
Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia.

Neuropsicología

Cristina Conde Gavilán,
Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba.

Jordi Gich i Fullà,
Hospital Universitario Doctor Josep Trueta, Girona.

Medicina física y rehabilitación

Aránzazu Vázquez Doce,
Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

Fisioterapia

Laura García Ruano,
Fundación Madrid contra la Esclerosis Múltiple (FEMM), Madrid.

Laura Paniagua González,
Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla.

Trabajo social

Myriam Conesa Cánovas,
Esclerosis Múltiple Asociación de Cartagena y Comarca (EMACC), Murcia.

Logopedia

Itziar García Ramírez,
Asociación de Esclerosis Múltiple de Bizkaia (Adembi), Bizkaia.

Psicología clínica

Paula Moreno Gutierrez,
Fundación Madrid contra la Esclerosis Múltiple (FEMM), Madrid.

Atención primaria

Isabel Tormo Ortiz,
Centro de Salud Doctor Cirajas, Madrid.

ENTIDADES QUE AVALAN EL PROYECTO



Declaración de interés científico sanitario



AGRADECIMIENTOS

Los responsables de este proyecto quieren transmitir su agradecimiento a los pacientes que participaron en la sesión de grupo focal por su disposición y su valiosa contribución. Su aportación ha permitido incluir la perspectiva del paciente en los resultados del estudio, dando relevancia al impacto de la enfermedad en el día a día de los afectados y poniendo en valor los resultados que más les importan.

ÍNDICE

Introducción y justificación	15
La esclerosis múltiple	15
El papel de los PRO en el seguimiento de la EM	17
La estandarización de los resultados en salud	19
Objetivo del proyecto	22
Acerca del proyecto y de sus participantes	23
Comité científico	23
Fases del proyecto	25
› Fase 1. Revisión bibliográfica	25
› Fase 2. Grupo focal con pacientes	28
› Fase 3. Grupo de discusión con el Comité científico	29
› Fase 4. Grupos nominales	32
• Variables case-mix	35
• Variables de seguimiento	35
› Fase 5. Reunión final con el Comité científico	37
Conjunto estandarizado de resultados en salud en EMRR	39
Caracterización de pacientes	39
Variables <i>case-mix</i>	40

› Variables sociodemográficas	40
› Variables clínicas basales	41
Variables de seguimiento	44
› Variables clínicas de seguimiento	45
› Variables relacionadas con el tratamiento	49
› Variables relacionadas con el impacto de la enfermedad en la vida del paciente	49
Barreras y áreas de mejora para la implementación del conjunto estandarizado de resultados en salud en la práctica clínica	60
Retos de futuro en el manejo de la EMRR	65
Conclusiones	69
Anexos	70
Bibliografía	86

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una **enfermedad inflamatoria desmielinizante** crónica multifocal que conlleva neurodegeneración. Se caracteriza por la aparición de lesiones en la vaina de mielina de las fibras nerviosas, que se producen en diferentes momentos y en múltiples localizaciones del cerebro y la médula espinal. Los síntomas y signos de la enfermedad variarán en función de las áreas afectadas. Aunque el diagnóstico de EM comparte ciertas características típicas, la enfermedad es heterogénea, con un curso variable y puede evolucionar de distintas formas¹. Al menos

En torno al 85% de los afectados debuta con una forma evolutiva recurrente-remitente (EMRR).

el 85% de los pacientes afectados de EM debuta con una forma evolutiva **recurrente-remitente** (EMRR) que cursa con brotes y periodos de estabilidad, pasando después, en muchos casos (50-70%), a desarrollarse de forma continuada y progresiva (EM secundaria progresiva). En el 10-15% de los casos restantes, el diagnóstico inicial es el de la forma progresiva (EM primaria progresiva)².

El inicio de la enfermedad suele producirse en **adultos jóvenes**, alrededor de los 25-40 años, y afecta con **mayor frecuencia a mujeres**³. Los estudios de prevalencia más recientes indican que la frecuencia de la enfermedad ha aumentado en las últimas décadas y hoy en día se estima que hay 2,8 millones de personas viviendo con EM en todo el mundo (36 afectados por cada 100.000 habitantes), con una mayor presencia en los países de latitudes más altas⁴. La misma tendencia se ha seguido en España, hasta llegar a alcanzar en la actualidad una prevalencia de **120 casos por 100.000 habitantes**⁵. Este aumento de prevalencia paulatino ha ocurrido mayoritariamente

a expensas de un mayor número de casos en mujeres, con una relación actual de sexos de 3,5 a 1 en nuestro país⁶.

La enfermedad está mediada por una respuesta autoinmune anómala que afecta al sistema nervioso central en **individuos genéticamente predispuestos**, sobre quienes varios **factores ambientales** podrían influir en el desarrollo y la progresión de la enfermedad. Entre los factores de riesgo estudiados, los que acumulan mayor evidencia son la asociación con la infección por el virus Epstein-Barr, el tabaco, los niveles bajos de vitamina D y un elevado índice de masa corporal durante la adolescencia¹.

La EM produce un considerable impacto en la vida profesional, familiar y social de los afectados.

La variedad de síntomas asociados con la enfermedad y su pronóstico impredecible tienen el potencial de **afectar gravemente a la calidad de vida** de aquellos que la padecen⁷. Supone la **primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes** y, debido a su inicio temprano, produce un gran impacto en la vida profesional, familiar y social de las personas afectadas⁸. Se estima un

coste medio anual por paciente en torno a los 30.000€⁹, representado mayoritariamente por las pérdidas de productividad y los cuidados informales¹⁰. En función de la gravedad de la enfermedad, estos costes varían entre los 20.600€ en los casos leves y los 68.700€ en los graves¹¹.

Actualmente se dispone de fármacos con efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y de reconstitución inmune para el tratamiento de la EM, tanto en sus formas remitentes como progresivas activas, capaces de modificar el curso de la enfermedad. En este aspecto, la aproximación terapéutica temprana e individualizada y un seguimiento clínico preciso son fundamentales para un abordaje adecuado¹².

EL PAPEL DE LOS PRO EN EL SEGUIMIENTO DE LA EM

Las medidas de los resultados en salud desde la perspectiva del paciente (o PRO, en inglés, *patient-reported outcomes*) incluyen todas las evaluaciones del estado de salud condicionadas por su enfermedad y su tratamiento notificadas directamente por los pacientes, sin interpretación por parte del médico u otra persona¹³. Estas medidas expresan su percepción en cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), sus síntomas, la satisfacción con los cuidados que recibe, su bienestar general y el impacto en su funcionalidad¹⁴.

El inicio de la enfermedad suele producirse en adultos jóvenes y afecta con mayor frecuencia a mujeres.

Las PRO se utilizan cada vez más en la investigación y la práctica clínica de la EM para comprender los efectos que la enfermedad y sus tratamientos tienen en la vida de los pacientes¹⁵.

La evaluación de las PRO es un aspecto clave para mejorar la atención sanitaria del paciente con esclerosis múltiple.

La información que proporcionan las PRO resulta fundamental para mejorar la comunicación entre el profesional sanitario y el paciente, facilita la detección de problemas no identificados y mejora la monitorización de la respuesta a los tratamientos.

Debido a la naturaleza heterogénea de la enfermedad, el desarrollo de medidas fiables y válidas para evaluar sus características desde la perspectiva del paciente se ha convertido en una tarea primordial, con el fin de conseguir una gestión más eficiente e integral de la EM^{16,17}. Dado que los síntomas de la EM afectan a muchos aspectos de la vida cotidiana, la CVRS es una medida de salud fundamental para el adecuado abordaje de la enfermedad. Además de los cambios físicos o cognitivos examinados mediante pruebas administradas por los profesionales sanitarios, la información aportada por el paciente acerca de su CVRS permite añadir más información sobre la progresión de la enfermedad y la eficacia terapéutica¹⁸.

Para garantizar un modelo asistencial más eficiente es necesario integrar la evaluación de la CVRS.

La estrategia más adecuada para incorporar la perspectiva del paciente a la práctica clínica habitual es utilizar herramientas de evaluación de las PRO (*Patient reported outcomes measurements*, PROM). Las PROM incluyen cuestionarios de calidad de vida, generales o específicos, así como diferentes tipos de escalas que permiten conocer los síntomas experimentados por el paciente sin interpretación por parte del médico¹⁴.

Actualmente, el empleo de PROM en la práctica clínica es escaso.

A pesar de su utilidad, la recogida de las PRO en España está limitada mayoritariamente a la investigación y su empleo en la práctica clínica es escaso¹⁹. En los ensayos clínicos, las PROM pueden utilizarse como medida complementaria o variable

exploratoria para una evaluación más completa de la eficacia terapéutica¹⁸. No obstante, a través de estas medidas también se consigue información que puede ayudar al diagnóstico y la evaluación de la enfermedad, a la vez que permiten involucrar al paciente en todos los procesos de toma de decisiones, garantizando un papel participativo²⁰. Además, desde el punto de vista de la gestión personalizada, también resulta ineludible conocer la percepción de los usuarios sobre la accesibilidad a los servicios y hospitales, la calidad de la comunicación con los profesionales de la salud, la coordinación y la continuidad de los cuidados¹⁵.

LA ESTANDARIZACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD

En la práctica clínica habitual, el registro sistemático y estandarizado de las características de los pacientes y los resultados en salud puede contribuir notablemente a mejorar la calidad de la atención sanitaria. Para ello, contar con un **conjunto estándar global de medidas de resultados en salud es de gran utilidad**. La finalidad de su desarrollo es sintetizar todos los aspectos relevantes en el manejo clínico-terapéutico de la enfermedad, tanto para los profesionales sanitarios como para los pacientes, incluyendo variables clínicas y paraclínicas.

La obtención de los datos de forma unificada otorga múltiples beneficios y contribuye a la disminución de la variabilidad de la práctica clínica. **Los datos que se generan a partir de unas herramientas de medida estándar e internacionalmente aceptadas permiten el intercambio de**

información y la comparación de resultados entre clínicos y/o entre regiones geográficas. Este tipo de iniciativas son especialmente relevantes en España, dada la descentralización del sistema sanitario en las 17 comunidades autónomas.

En este contexto, iniciativas de ámbito internacional, como la promovida por la organización sin ánimo de lucro *International Consortium for Health Outcomes Measurement* (ICHOM), promueven la definición y

desarrollo de los conjuntos estandarizados de resultados en salud²¹. Hoy en día, ICHOM ha desarrollado 40 conjuntos estandarizados que incluyen la prevención primaria de ciertas patologías, anomalías congénitas, embarazo y neonatos, cáncer, salud mental y enfermedades cardiovasculares, endocrinas, digestivas, sensoriales, musculoesqueléticas, neurológicas, urogenitales y del sistema nervioso. Además de ICHOM, otros grupos de trabajo a escala internacional y nacional han desarrollado iniciativas similares en otras patologías, que pueden adoptarse para avanzar en el modelo de estandarización de los resultados en salud²².

A escala nacional, se dispone de varios conjuntos estandarizados de resultados en salud desarrollados por grupos de expertos multidisciplinares, pacientes y representantes de asociaciones de pacientes. Nos referimos a los conjuntos recientemente publicados para la gestión del mieloma múltiple²³, el cáncer de pulmón²⁴ y el cáncer de cabeza y cuello²⁵.

En el caso de la EMRR, en la actualidad no se dispone de ningún conjunto estandarizado de re-

Los conjuntos estandarizados de medidas de resultados en salud pueden contribuir a mejorar la calidad de la atención sanitaria.

Las herramientas de medida estándar permiten el intercambio de información y la comparación de resultados.

sultados en salud a escala internacional. Se trata de una enfermedad sin causa conocida, en la que el diagnóstico se produce por exclusión, de clínica muy variable y para la que no existe un tratamiento curativo. Por tanto, este proyecto supone una innovación de especial relevancia para el abordaje de esta patología.

El empleo de los conjuntos estandarizados de resultados en salud aporta ventajas en todas las fases del proceso asistencial y para todos los agentes involucrados.

Los conjuntos estandarizados de resultados en salud constituyen un medio para comunicar resultados en salud a los médicos, a las organizaciones sanitarias y al proveedor de salud. **Los resultados obtenidos con su uso evidencian ventajas en todas las fases del proceso asistencial y en la labor de todos los agentes involucrados^{26,27}**. Más allá del beneficio directo en relación con la mejora del seguimiento del paciente, los

profesionales sanitarios también perciben el empleo de estos conjuntos estandarizados de variables como una herramienta de valor que facilita la evaluación comparativa o benchmarking.

OBJETIVO DEL PROYECTO

El propósito del proyecto, cuya realización ha dado lugar a la publicación de este libro blanco, fue desarrollar un conjunto estandarizado de resultados en salud que incluya aquellas variables de seguimiento (clínicas y reportadas por el paciente) más relevantes, tanto para el profesional sanitario como para el paciente, con la finalidad de mejorar el manejo de la esclerosis múltiple recurrente-remitente en el ámbito sanitario español.

Desarrollar un conjunto estandarizado de resultados en salud para el seguimiento del paciente con EMRR en el ámbito sanitario español.

En este libro blanco se presentan los resultados y conclusiones alcanzadas en las sesiones con expertos que se llevaron a cabo en el marco del proyecto de estandarización de resultados en salud en EMRR.

ACERCA DEL PROYECTO Y DE SUS PARTICIPANTES

CÓMITE CIENTÍFICO

El proyecto fue liderado por un Comité científico formado por **profesionales sanitarios expertos en el manejo de la esclerosis múltiple en España**.

El Comité científico incluyó a un representante de los pacientes y a nueve profesionales sanitarios de las siguientes disciplinas (Tabla 1):

- › neurología (n=4);
- › farmacia hospitalaria (n=2);
- › neurorradiología (n=1);
- › neuropsicología (n=1);
- › enfermería (n=1).

TABLA 1. MIEMBROS DEL COMITÉ CIENTÍFICO

Especialidad	Nombre	Hospital /Asociación
Neurología	Alfredo Rodríguez Antigüedad	HU Cruces, Baracaldo, Vizcaya
	Virginia Meca Lallana	HU La Princesa, Madrid
	Celia Oreja-Guevara	HC San Carlos, Madrid
	Miguel Llana González	HU Central de Asturias, Oviedo
Farmacia hospitalaria	Olga Delgado Sánchez	HU Son Espases, Illes Balears
	Alberto Morell Balandrón	HU La Princesa, Madrid
Neurorradiología	Àlex Rovira Cañellas	HU Vall d'Hebron, Barcelona
Neuropsicología	Mónica Borges Guerra	HU Virgen de la Macarena, Sevilla
Enfermería	Noelia Becerril Ríos	HU Virgen de la Macarena, Sevilla
Representante de pacientes	Pedro Carrascal Rueda	Esclerosis Múltiple España (EME)

Las principales funciones del Comité científico fueron:

1. Revisión y valoración de los documentos generados en el proyecto;
2. Asistencia a las reuniones del Comité científico;
3. Identificar y proponer candidatos para participar en los grupos nominales;
4. Revisar los resultados de los grupos nominales, asegurando el consenso en los temas pendientes;
5. Contribuir a la adecuada interpretación y divulgación de los resultados obtenidos, analizando su alcance y aplicabilidad en el ámbito sanitario español.

FASES DEL PROYECTO

En la reunión de inicio con el Comité científico se determinó que el proyecto se desarrollaría en cinco fases (Ilustración 1).

ILUSTRACIÓN 1. FASES DEL PROYECTO



Fase 1. Revisión bibliográfica

Se llevó a cabo una revisión sistemática en la base de datos internacional PubMed/Medline con la finalidad de **identificar aquellos resultados en salud (tanto clínicos como reportados por los pacientes) más empleados en la literatura para el seguimiento de los pacientes con EMRR**. Se revisaron ensayos clínicos de fase III o IV y estudios observacionales utilizando diferentes filtros de búsqueda y términos MeSH y generales combinados con los operadores booleanos "OR" y "AND", siguiendo las recomendaciones sobre estrategias de búsqueda de literatura científica descritas en el *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*²⁸. Los términos y la estrategia de búsqueda utilizada se detallan en la Tabla 2.

TABLA 2. TÉRMINOS Y ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

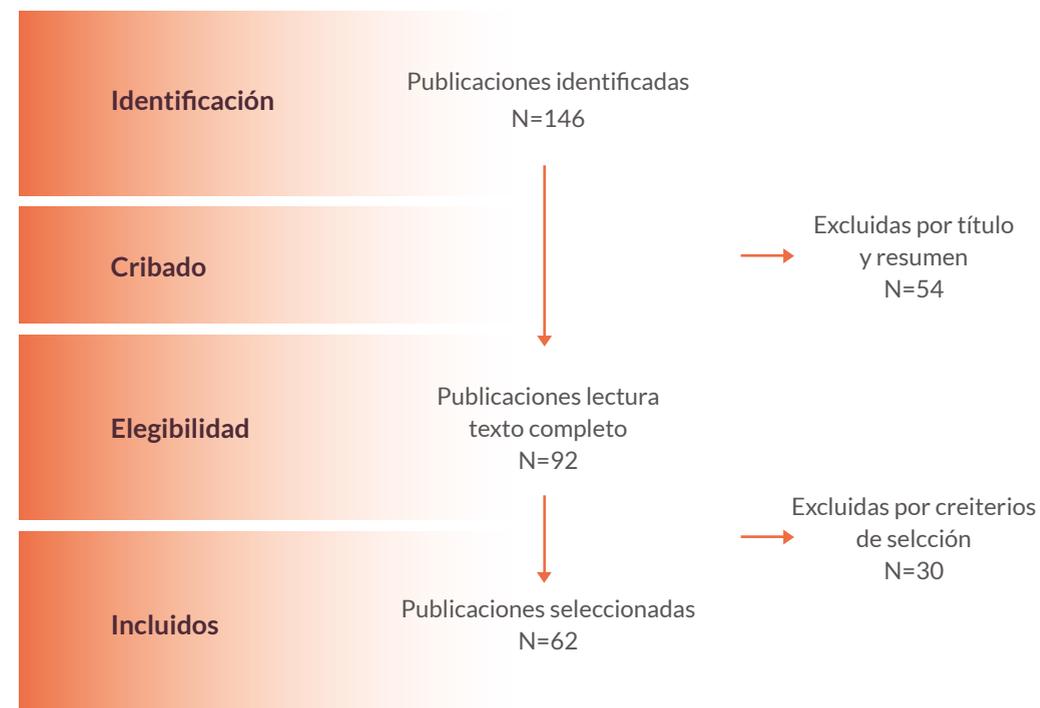
Término relacionado con la patología	
#1	"Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]
#2	"multiple sclerosis"[Title/Abstract]
Términos relacionados con resultados en salud	
#3	"Quality of Life" [Mesh]
#4	"Quality Indicators, Health Care" [Mesh]
#5	"Patient Outcome Assessment" [Mesh]
#6	"patient reported outcome"[Title/Abstract]
#7	"patient related outcome"[Title/Abstract]
#8	"patient-reported outcome"[Title/Abstract]

#9	"patient-related outcome*" [Title/Abstract]
#10	"patient reported outcome*" [Other Term]
#11	"patient related outcome*" [Other Term]
#12	"patient-reported outcome*" [Other Term]
#13	"patient-related outcome*" [Other Term]
#14	"Treatment Outcome" [Mesh]
#15	"randomized clinical trial" [Title/Abstract]
#16	"randomized clinical trial" [Title/Abstract]
#17	"standardization" [Title/Abstract]
#18	"harmonization" [Title/Abstract]
#19	"guidelines" [Title/Abstract]
Estrategia de búsqueda	
(#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19)	
Filtro: fecha publicación	3 años anteriores
Filtro: tipo artículo	Clinical Trial phase III, Clinical Trial phase IV, Observational Study

Además de la revisión sistemática de la literatura, se consultaron las principales **Guías de Práctica Clínica (GCP)**²⁹⁻³⁴ y recomendaciones sobre el manejo de la EMRR35, así como las directrices de la **European Medicines Agency (EMA) para la investigación clínica con medicamentos para el tratamiento de la EM**³⁶. Por último, se llevó a cabo una revisión de las aplicaciones de salud dirigidas tanto a profesionales de la salud como a pacientes que sirven de ayuda para el seguimiento, la gestión y el tratamiento de la EMRR (Cleo, Emilyn, dreams Esclerosis Múltiple, EM Control, miEsclerosis, MSAA-My MS Manager, Noteness, y Multiple Sclerosis®Point of Care 360).

Inicialmente se identificaron 146 publicaciones potencialmente relevantes en la base de datos *Pubmed/Medine*. Tras la lectura del título y el resumen, se excluyeron 54 publicaciones por tratarse de trabajos que no aportaban variables relevantes para el seguimiento de los pacientes con EM. De las 92 publicaciones restantes, se excluyeron 30 que no cumplían con los criterios de selección establecidos, por lo que finalmente se incluyeron en la revisión **62 trabajos** (Ilustración 2).

ILUSTRACIÓN 2. DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA (ADAPTADO³⁷)



Tras la lectura completa de las publicaciones seleccionadas y de las publicaciones e información adicional consultadas, se identificaron las variables empleadas para el seguimiento de los pacientes con EMRR según la literatura publicada recientemente, así como sus instrumentos de medida.

Se identificaron un total de **77 variables** de resultados en salud. Siguiendo la terminología empleada por ICHOM, estas variables se diferenciaron en:

- › **variables case-mix** (n=27): variables de identificación y caracterización de los pacientes (Anexo 1);
- › **variables de resultado o de seguimiento** (n=50): variables para valorar la evolución del paciente (Anexo 2).

Las variables *case-mix* identificadas se clasificaron a su vez en: sociodemográficas (n=9) y clínicas basales (n=18). Las variables de resultado, por su parte, se clasificaron como: variables clínicas (n=16), relacionadas con el tratamiento (n=11) y PRO (n=23) (Ilustración 3).

ILUSTRACIÓN 3. VARIABLES IDENTIFICADAS EN LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

27 VARIABLES CASE-MIX	50 VARIABLES DE SEGUIMIENTO
<ul style="list-style-type: none"> › 9 socio-demográficas › 18 clínicas basales 	<ul style="list-style-type: none"> › 16 clínicas › 11 relacionadas con el tratamiento › 23 PRO

Todas las variables identificadas, así como sus instrumentos de medida, se presentaron en la reunión de grupo de discusión del Comité científico para su valoración.

Fase 2. Grupo focal con pacientes

Se constituyó un grupo focal online con pacientes con EMRR; los pacientes fueron identificados e invitados a participar a través de Esclerosis Múltiple España (EME). El grupo focal tuvo como objetivo describir las percepciones de los pacientes acerca de:

- El impacto de la enfermedad y/o su tratamiento en el día a día;
- Las variables de resultado que se recogen en práctica clínica: PRO relativas a síntomas específicos y PRO globales;
- El tipo de seguimiento de las PRO que se realiza en consulta y su frecuencia de medición.

El grupo focal contó con la participación de seis pacientes con EMRR (cinco mujeres y un hombre). Las edades de los pacientes estuvieron comprendidas entre los 32 y los 59 años y las provincias de residencia fueron Cataluña, País Vasco, Islas Baleares, Murcia y Aragón. En cuanto a la información solicitada sobre la enfermedad, el tiempo desde el diagnóstico de EMRR osciló entre 1 año y 35 años. Cinco pacientes (83%) se encontraban en tratamiento para el EMRR y un paciente no estaba recibiendo tratamiento alguno para la enfermedad.

Los resultados del grupo focal pusieron de relieve que las PRO relativas a síntomas relacionados con la EMRR y/o su tratamiento que tenían más impacto en la vida diaria de eran, por orden de importancia: la fatiga, las alteraciones cognitivas, la debilidad muscular, la espasticidad, las alteraciones del estado de ánimo, las alteraciones visuales, los problemas de movilidad, el dolor corporal, las alteraciones del sueño, las dificultades para tragar, las alteraciones de la sensibilidad, los problemas intestinales y/o urinarios y por último los problemas sexuales. En cuanto a las PRO globales, aquellas con mayor impacto en el día a día de los pacientes fueron (también por orden de importancia): la calidad de vida, las limitaciones en las actividades diarias, las limitaciones en la

vida familiar/social, las limitaciones en el trabajo, el apoyo social y, en último lugar, la satisfacción con el tratamiento y la atención sanitaria recibida y la adherencia al tratamiento. De manera general, los pacientes que participaron en el grupo focal coincidieron en señalar que la mayoría de los síntomas que afectaban a su día a día y el impacto que estos provocaban en su calidad de vida no se exploraban de manera rutinaria en la práctica clínica.

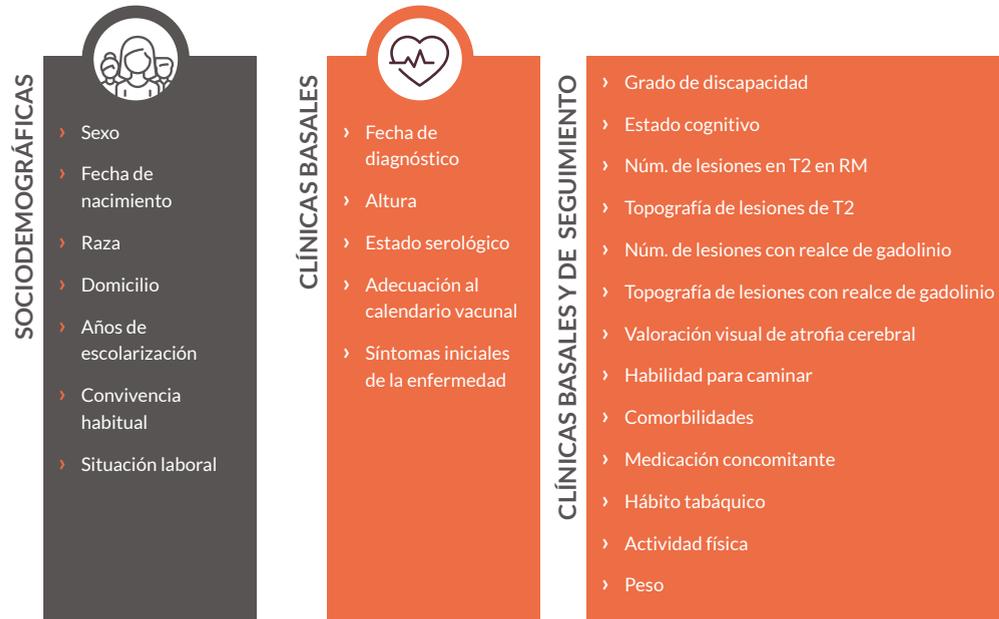
Fase 3. Grupo de discusión con el Comité científico

El objetivo de la reunión del grupo de discusión con el Comité científico fue **seleccionar las variables de resultados en salud para el manejo de la EMRR candidatas a ser incluidas en el conjunto estandarizado para su posterior valoración en los grupos nominales.**

Durante la sesión, se procedió a presentar al Comité científico las variables identificadas en la literatura y en el grupo focal para su valoración y selección. Junto con las variables se presentaron los instrumentos de medición identificados en la literatura y se seleccionaron aquellos más adecuados para lograr una medición estandarizada.

De las 27 variables *case-mix* identificadas en la literatura, el Comité científico consideró relevantes 18 (n=7 sociodemográficas y n=7 clínicas basales) y propuso 6 variables clínicas nuevas no identificadas previamente en la literatura: fecha de diagnóstico, altura, estado serológico, estado cognitivo, adecuación al calendario vacunal y actividad física. Así mismo, la variable relacionada con la resonancia magnética (RM) se desglosó en cinco: número de lesiones en T2, topografía de las lesiones T2, número de lesiones con realce de gadolinio, topografía de las lesiones con realce de gadolinio y valoración visual de la atrofia cerebral. De este modo, finalmente el Comité científico seleccionó **25 variables case-mix** a presentar a los expertos de los grupos nominales para su valoración (Ilustración 4).

ILUSTRACIÓN 4. VARIABLES CASE-MIX PRESELECCIONADAS POR EL COMITÉ CIENTÍFICO PARA SU PRESENTACIÓN EN LOS GRUPOS NOMINALES



Una vez establecidas las variables que servirían para caracterizar al paciente (variables *case-mix*), se procedió a valorar las variables de seguimiento identificadas en la literatura.

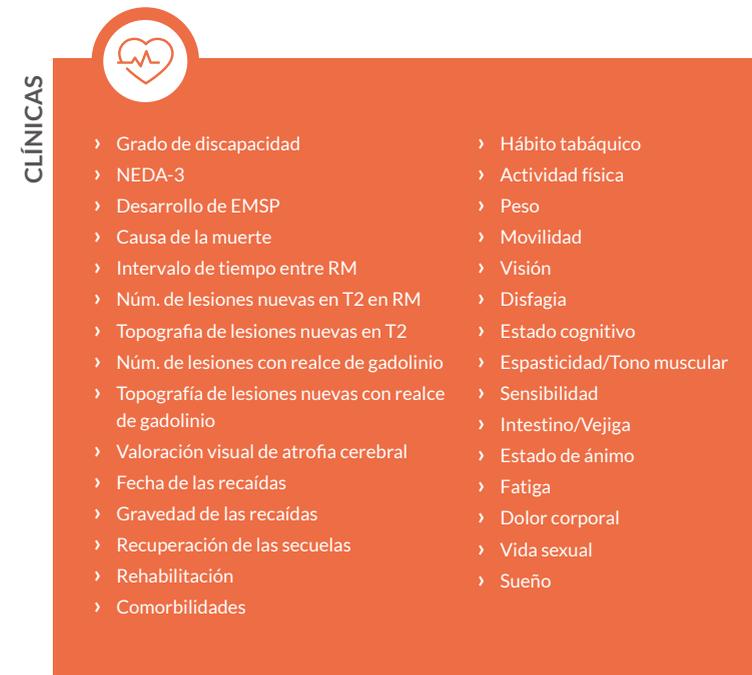
El Comité científico seleccionó 5 de las 16 variables clínicas de seguimiento identificadas en la literatura y propuso 7 variables adicionales: fecha de las recaídas, causa de la muerte, comorbilidades, hábito tabáquico, actividad física, rehabilitación y peso. Del mismo modo que con las variables *case-mix*, las variables relacionadas con la RM se desglosaron en 5, además de recoger el intervalo entre resonancias. Adicionalmente, se incluyeron 12 síntomas clasificados inicialmente como PRO como variables de seguimiento (problemas de movilidad, espasticidad/tono muscular, debilidad muscular, alteraciones visuales, disfagia, alteraciones cognitivas, alteraciones del estado de ánimo, fatiga, alteraciones de la sensibilidad, dolor corporal, problemas intestinales y/o urinarios, problemas sexuales y alteraciones del sueño).

Respecto a las variables relacionadas con el tratamiento, el Comité científico seleccionó 6 variables de las 11 planteadas y propuso 3 adicionales: tratamiento modificador de la enfermedad (TME), tratamiento para las comorbilidades y tratamientos sintomáticos de la EM.

Por último, seleccionó 6 variables relacionadas con el impacto de la EMRR en la vida de los pacientes (clasificadas inicialmente como PRO) y añadió 1 variable para identificar las dificultades de acceso a la medicación.

Todo ello sumó un total de 46 variables de seguimiento (Ilustración 5).

ILUSTRACIÓN 5. VARIABLES DE SEGUIMIENTO PRESELECCIONADAS POR EL COMITÉ CIENTÍFICO PARA SU PRESENTACIÓN EN LOS GRUPOS NOMINALES



Tanto para las variables *case-mix* como para las variables de seguimiento, el Comité científico propuso los instrumentos de medición más adecuados para su empleo en la práctica clínica dentro del ámbito sanitario español y la frecuencia de medición más apropiada.

De esta forma, se establecieron **71 variables de resultados en salud**, así como sus instrumentos y frecuencia de medición, para su presentación en los grupos nominales.

Fase 4. Grupos nominales

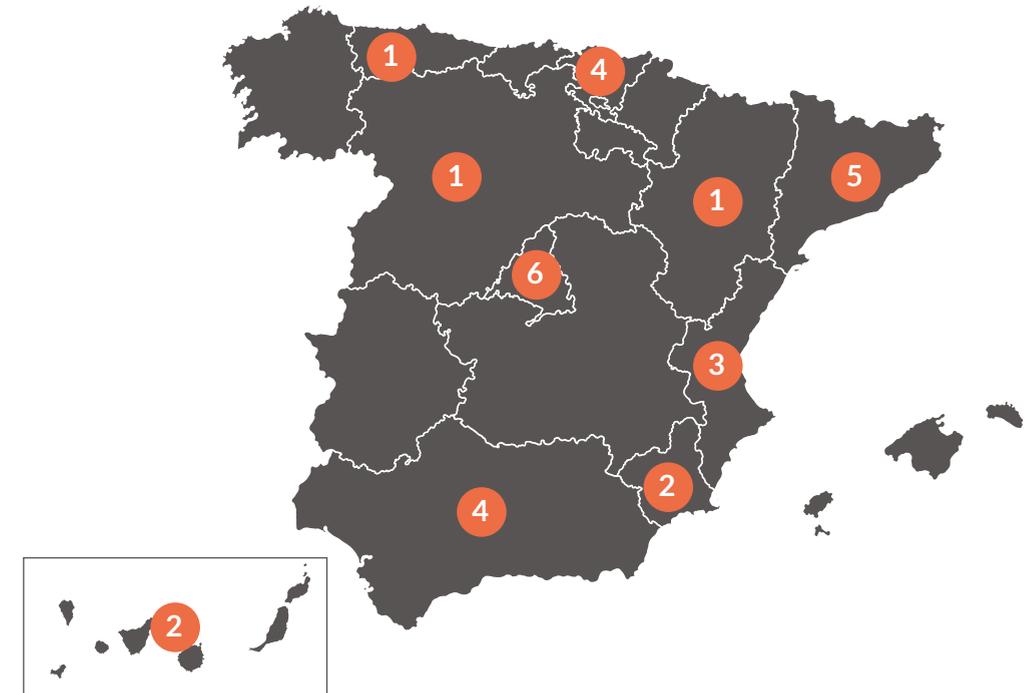
Se llevaron a cabo **tres reuniones de grupos nominales**, celebradas de forma telemática los días 12, 16 y 19 de mayo, respectivamente.

El objetivo de los grupos nominales fue **alcanzar un consenso preliminar sobre aquellas variables a incluir en el conjunto estandarizado, junto con el instrumento y la frecuencia de medición**, de acuerdo con su relevancia y factibilidad de uso en práctica clínica. En todos los grupos nominales se hizo hincapié en la importancia de que las variables consensuadas representasen **el conjunto mínimo de resultados en salud** necesarios para un seguimiento óptimo del paciente con EMRR.

En los grupos nominales participaron **29 expertos** (Anexo 3) de distintas especialidades y zonas geográficas de España (Ilustración 6):

- neurología (n=9)
- farmacia hospitalaria (n=6)
- neurorradiología (n=3)
- enfermería (n=2)
- neuropsicología (n=2)
- fisioterapia (n=2)
- psicología clínica (n=1)
- medicina rehabilitadora (n=1)
- logopedia (n=1)
- trabajo social (n=1)
- atención primaria (n=1)

ILUSTRACIÓN 6. PROCEDENCIA GEOGRÁFICA DE LOS PARTICIPANTES EN LOS GRUPOS NOMINALES



Los participantes fueron identificados por el Comité científico y por el promotor del estudio. Todos ellos se seleccionaron basándose en su **experiencia personal en la gestión de la esclerosis múltiple** dentro de su área, **aportaciones científicas, disponibilidad e interés en el proyecto**.

Para establecer el conjunto estandarizado de resultados en salud más relevantes para el seguimiento del paciente con EMRR se empleó la **técnica del grupo nominal**. Se trata de una metodología de investigación cualitativa que consiste en una discusión de grupo semiestructurada. Su estructura presenta ventajas frente a otras metodologías como la técnica Delphi, el grupo focal y el *brainstorming*, ya que ésta garantiza que todos los participantes tengan la oportunidad de expresar sus ideas, asegurando que su participación esté equilibrada³⁸.

Basándose en esta metodología, la técnica del grupo nominal se estructuró en cuatro fases diferenciadas³⁹ (Ilustración 7).

- 1. Generación silenciosa de ideas:** tras la presentación de la selección inicial de variables acordada por el Comité científico, los participantes de los grupos nominales seleccionaron de forma individual todas las variables que consideraron que debían incluirse en el conjunto estandarizado, basándose en su relevancia y factibilidad de uso. Los expertos también indicaron el instrumento de medida y la frecuencia de medición y se les ofreció la posibilidad de proponer nuevas variables que considerasen convenientes. Como material de ayuda, días antes de la celebración de las reuniones se facilitó a los miembros de los grupos nominales un documento de lectura que contenía las tablas con la preselección inicial de variables del Comité científico (*case-mix* y de seguimiento). Dicho documento podía ser utilizado durante la reunión, marcando las variables seleccionadas y anotando posibles modificaciones, aclaraciones o variables adicionales.
- 2. Exposición y aclaración de ideas:** cada participante, individualmente y por turnos, procedió a comentar las variables elegidas. El moderador de la sesión garantizó la participación de todos los miembros, favoreciendo el debate entre los distintos participantes. En aquellos casos en los que fue necesario, se solicitaron aclaraciones sobre la elección realizada por los expertos.
- 3. Reflexión y votación individual:** la votación de variables para alcanzar el consenso se realizó después de las reuniones, mediante un cuestionario electrónico. Para ello, los miembros de los grupos nominales recibieron el enlace de la encuesta mediante correo electrónico.
- 4. Resultados de las votaciones:** una vez analizadas todas las respuestas, los resultados de las votaciones de cada grupo nominal se integraron en un documento que incluía las notas de la reunión junto con los resultados de la votación, indicando qué variables alcanzaron consenso ($\geq 70\%$) para su inclusión en el conjunto estandarizado de resultados en salud para el seguimiento de pacientes con EMRR. Dicho documento se facilitó a los miembros de los grupos nominales por correo electrónico para su revisión, y los comentarios y aclaraciones recibidas se integraron en los resultados.

ILUSTRACIÓN 7. METODOLOGÍA DE LOS GRUPOS NOMINALES



Además de valorar las variables de resultados en salud propuestas por el Comité científico, en cada uno de los grupos nominales se propusieron nuevas variables.

A continuación, se describen las variables de resultados en salud consensuadas en los tres grupos nominales y las variables adicionales propuestas durante las diferentes reuniones.

Variables *case-mix*

Variables sociodemográficas

- 4 variables consensuadas: sexo, fecha de nacimiento, raza y situación laboral.
- 1 variable adicional: grado de incapacidad reconocido.

Variables clínicas basales

- 3 variables consensuadas: fecha de diagnóstico, estado serológico y síntomas iniciales.
- 2 variables adicionales: fecha del primer episodio y número de brotes previos al diagnóstico.

Variables de seguimiento

Variables clínicas

- 18 variables consensuadas: peso, comorbilidades, hábito tabáquico, EM secundaria progresiva, fecha del brote, gravedad de los brotes (incluyendo el tipo de brote), recuperación de los brotes, realización de rehabilitación, fecha de la última RM, número de lesiones en T2, número de lesiones con realce de gadolinio, visión, estado cognitivo, movilidad, espasticidad/tono muscular, intestino/vejiga neurógenos, estado de ánimo y fatiga.
- 1 variable adicional: afectación del habla.

Variables relacionadas con el tratamiento

- 7 variables consensuadas: efectos adversos, efectos adversos graves, adherencia al tratamiento, motivo de suspensión del tratamiento, TME, tratamiento para las comorbilidades y tratamiento sintomático de la EMRR.
- Ninguna variable adicional.

VARIABLES RELACIONADAS CON EL IMPACTO DE LA ENFERMEDAD

- 2 variables consensuadas: limitaciones de las actividades diarias y deseo gestacional.
- Ninguna variable adicional.

De este modo, en los tres grupos nominales se consensó la inclusión en el conjunto estandarizado de resultados en salud de **7 variables case-mix** (4 sociodemográficas y 3 clínicas basales) y **23 variables de seguimiento** (14 variables clínicas, 7 relacionadas con el tratamiento y 2 relacionadas con el impacto de la enfermedad). Adicionalmente, en los distintos grupos nominales se propusieron 3 variables *case-mix* (1 sociodemográfica y 2 clínicas basales) y 1 variable clínica de seguimiento.

Independientemente de que alcanzasen consenso en los tres grupos nominales, los resultados de cada grupo nominal, incluyendo las variables no consensuadas y las nuevas propuestas, se presentaron al Comité científico para su valoración.

Fase 5. Reunión final con el Comité científico

La reunión de cierre con el Comité científico tuvo como objetivo:

- Revisar los resultados obtenidos por los grupos nominales;
- Establecer un consenso en el caso de ausencia de éste entre los tres grupos nominales;
- Definir las variables (instrumentos y frecuencia de medición) a incluir en el conjunto estandarizado de resultados en salud para el manejo de la EMRR.

Para alcanzar estos objetivos, se presentaron los resultados obtenidos en los tres grupos nominales, detallándose las variables *case-mix* y variables de seguimiento consensuadas en cada grupo nominal junto con las variables adicionales propuestas.

En caso de que no se hubiera alcanzado un consenso entre los 3 grupos nominales acerca de la inclusión de una determinada variable, el Comité científico estableció por consenso su inclusión o exclusión en el conjunto estandarizado de resultados en salud.

Paralelamente a la definición de las variables de resultados en salud más relevantes, se valoraron los instrumentos y frecuencia de medición más adecuados para su empleo en la práctica clínica española. En caso de que el instrumento y/o frecuencia de medición consensuado en los 3 grupos nominales no fuera el mismo, el Comité científico estableció el instrumento/frecuencia de medición más adecuado en función de su disponibilidad y validación en español, grado de conocimiento/empleo del instrumento en la práctica clínica española, facilidad y factibilidad de uso en la práctica clínica.

Basándose en sus conclusiones, **se consensó y definió el conjunto estandarizado de resultados en salud para el manejo de los pacientes con EMRR en España.**

CONJUNTO ESTANDARIZADO DE RESULTADOS EN SALUD EN EMRR

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES

El conjunto estandarizado de resultados en salud consensuado en el marco de este proyecto va dirigido al:

Paciente con diagnóstico de esclerosis múltiple recurrente remitente

Como valoración general, cabe resaltar que las variables seleccionadas en este estudio forman parte de un **conjunto mínimo de datos** que deberán registrarse de forma sistemática en todos los casos, pudiendo recogerse más variables en la historia clínica y/o aumentar la frecuencia de recogida si así se considera, dependiendo de las características y la evolución del paciente.

Variables case-mix

Las variables *case-mix* son necesarias tanto para caracterizar al paciente como para evaluar su progresión. Se recomienda recogerlas en la primera visita tras el diagnóstico, antes de iniciar tratamiento.

La Tabla 3 recoge las variables *case-mix* seleccionadas para caracterizar al paciente con EMRR.

Variables sociodemográficas

Los miembros del Comité estuvieron de acuerdo en incluir las cuatro variables sociodemográficas consensuadas por los 3 grupos nominales: **edad** (fecha de nacimiento), **sexo** (sexo biológico: Hombre / Mujer), **raza** y **situación laboral**.

Las opciones para la determinación de la raza que se acordaron fueron las siguientes:

- › Blanca
- › Negra
- › Asiática
- › Latinoamericana
- › Multirracial
- › Otras (especificar)

En el caso de la situación laboral, se propuso registrar esta variable mediante las siguientes categorías de respuesta:

- › Trabajador en activo: tipo de trabajo (especificar) y tipo de jornada (completa/parcial)
- › Estudiante en activo: Sí/No y tipo de estudios
- › Desempleado
- › Labores del hogar
- › Jubilado: Sí/No y en edad laboral: Sí/No
- › Otras situaciones (especificar)

Variables clínicas basales

Con el objetivo de poder caracterizar al paciente, se consideró fundamental la recogida de las principales variables clínicas en la visita basal (en el momento del diagnóstico).

Tanto los expertos de los grupos nominales como los miembros del Comité científico estuvieron de acuerdo en recoger la **fecha de diagnóstico** de la EMRR, el **estado serológico** (Hepatitis A, B y C; varicela-zoster; sarampión; sífilis; VIH; otros, si procede) y el listado de los **síntomas iniciales de la enfermedad** (antes del diagnóstico), especificando que en dicho listado se incluiría información sobre la topografía de los brotes.

El Comité científico estuvo de acuerdo en incluir, además, la **fecha del primer episodio**, el **número de brotes previos al diagnóstico** y la **altura** (en centímetros).

TABLA 3. CONJUNTO ESTANDARIZADO DE RESULTADOS EN SALUD EN EMRR: VARIABLES CASE-MIX

Perfil del paciente	Variable	Información complementaria	Instrumento de medición	Frecuencia de medición	Fuente de información
Todos los pacientes	Variables sociodemográficas				
	Edad	Fecha de nacimiento	dd/mm/aaaa	Visita basal (en el momento del diagnóstico)	Historia clínica
	Sexo	Sexo biológico	<ul style="list-style-type: none"> > Hombre > Mujer 		
	Raza		<ul style="list-style-type: none"> > Blanca > Negra > Asiática > Latinoamericana > Multirracial > Otras (especificar) 		
Situación laboral		<ul style="list-style-type: none"> > Trabajador en activo: Tipo de trabajo (especificar) y tipo de jornada (completa/parcial) > Estudiante en activo: Sí/No y tipo de estudios > Desempleado > Labores del hogar > Jubilado: Sí/No y en edad laboral: Sí/No > Otras situaciones (especificar) 	Notificada por el paciente		

TABLA 3. CONJUNTO ESTANDARIZADO DE RESULTADOS EN SALUD EN EMRR: VARIABLES CASE-MIX (CONTINUACIÓN)

Perfil del paciente	Variable	Información complementaria	Instrumento de medición	Frecuencia de medición	Fuente de información
Todos los pacientes	Variables clínicas basales				
	Fecha de diagnóstico		dd/mm/aaaa	Visita basal (en el momento del diagnóstico / antes de iniciar el tratamiento)	Historia clínica
	Estado serológico		<ul style="list-style-type: none"> > Hepatitis A, B y C > Varicela-zóster > Sarampión > Sífilis (VRDL) > VIH > Otros (especificar si procede) 		
	Síntomas iniciales	Incluyendo la topografía del brote	Listado de síntomas		
	Fecha del primer episodio		dd/mm/aaaa		
	Número de brotes previos al diagnóstico		Número de brotes		
	Altura	Cálculo del IMC (kg/m ²)	Altura en centímetros		

VIH: virus de inmunodeficiencia adquirida; IMC: Índice de masa corporal; VRDL: Venereal Disease Research Laboratory

VARIABLES DE SEGUIMIENTO

Las variables de seguimiento son aquellas que permiten establecer la evolución del paciente y determinar la respuesta al tratamiento. El Comité científico consideró recoger la mayoría de estas variables cada 6 meses, durante las visitas de seguimiento, independientemente de que se realice un seguimiento médico del paciente con una frecuencia mayor.

El conjunto estandarizado de variables en salud para la EMRR incluye 36 variables de seguimiento, tal y como se sintetiza en la siguiente figura (Ilustración 8), se detalla en la Tabla 4 y se explica a continuación. Estas variables se clasificaron en tres grandes grupos: clínicas (n=24), relacionadas con el tratamiento (n=9) y relacionadas con el impacto de la enfermedad en la vida del paciente (n=3).

ILUSTRACIÓN 8. CONJUNTO ESTANDARIZADO DE RESULTADOS EN SALUD PARA EL MANEJO DE LA EMRR



Variables clínicas de seguimiento

De acuerdo con los grupos nominales, se incluyeron como variables de seguimiento el **peso**, el **hábito tabáquico** (no fumador, exfumador ≥ 1 año, fumador activo), las **comorbilidades** y el **grado de discapacidad** de los pacientes, para su recogida en el momento basal y cada 6 meses durante el seguimiento. El control del peso de los pacientes se consideró necesario para el cálculo del Índice de Masa Corporal. Por otro lado, no se seleccionó ningún instrumento de medida para el registro de las comorbilidades, por lo que se acordó recoger el listado inicial en el momento del diagnóstico y, durante el seguimiento, solo las nuevas comorbilidades que pudieran aparecer. En cuanto al grado de discapacidad, el instrumento seleccionado fue la escala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) (Anexo 4).

Tanto los grupos nominales como el Comité científico consensuaron evaluar la **movilidad** de los pacientes, y se acordó recoger esta variable en el momento basal y cada 12 meses durante el seguimiento. De acuerdo con una de las propuestas de los grupos nominales, se decidió evaluar de forma independiente la habilidad para caminar, la habilidad manual y el equilibrio, especificando que la selección de las pruebas concretas para evaluar cada una de estas variables dependerá del grado de discapacidad de los pacientes en el momento de la evaluación.

- › La habilidad para caminar (marcha), mediante alguna de las siguientes pruebas: el test Timed 25-Foot Walk (T25FW), el test Timed 10-Meter Walk Test, el test de los 6 minutos o mediante contadores de pasos.
- › La habilidad manual: 9HPT (Nine-Hole Peg Test).
- › El equilibrio y coordinación: escala de Tinetti para la valoración de la marcha y el equilibrio.

El comité científico también validó el consenso alcanzado por los grupos nominales para recoger la fecha de **confirmación diagnóstica de Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP)** si esta se produjese durante el seguimiento, en cuyo caso el conjunto de variables acordado en este estudio ya no se correspondería con el del seguimiento de estos pacientes.

En cuanto a las variables clínicas de seguimiento relacionadas con los brotes de los pacientes, los expertos consideraron adecuado recoger:

- › La fecha de los brotes cuando se produzcan durante en el seguimiento.
- › La gravedad de los brotes mediante la puntuación en la escala EDSS y el registro de

tratamiento con corticoides (Sí/No)

- › La sintomatología del brote, mediante el registro de los síntomas asociados al brote y su topografía
- › La recuperación de los brotes mediante el cambio en la puntuación en la escala EDSS y la respuesta de los pacientes al tratamiento con corticoides (Sí/No) después de un período de 90 días tras el inicio del brote.

Los miembros del Comité científico estuvieron de acuerdo en recoger las siguientes variables radiológicas:

- Fecha de las resonancias magnéticas (RM)
- Número de lesiones en T2:
 - › Visita basal:
 - Cerebrales:
 - Si ≤ 20 lesiones, indicar número exacto
 - Si > 20 lesiones, hacer una estimación (20-50; 50-100; > 100 o incontables (confluentes))
 - Médula espinal: Sí/No. En caso afirmativo:
 - Si ≤ 10 lesiones, indicar número exacto
 - Si > 10 lesiones, indicar “más de 10 lesiones” o “patrón difuso”
 - › Visitas de seguimiento:
 - Cerebrales: número exacto
 - Médula espinal: Sí/No. En caso afirmativo: número exacto
- Topografía de las lesiones en T2:
 - › Visita basal:
 - Periventriculares: Sí/No (solo en el diagnóstico inicial)
 - Leucocorticales: Sí/No (solo en el diagnóstico inicial)
 - Subcorticales: Sí/No
 - Tronco encéfalo: Sí/No
 - Cerebelo: Sí/No
 - Médula espinal: Sí/No (si se realiza RM de médula)
 - › Visitas de seguimiento:
 - Hemisferios cerebrales: Sí/No
 - Tronco encéfalo: Sí/No
 - Cerebelo: Sí/No
 - Médula espinal: Sí/No (si se realiza RM de médula)

- Número de lesiones con realce de gadolinio (en aquellos pacientes que requieran el uso de gadolinio)
 - › Cerebrales
 - si ≤ 10 lesiones, indicar número exacto
 - si > 10 lesiones, indicar “ > 10 lesiones”
 - › Médula espinal: Sí/No (si se realiza):
 - si ≤ 10 lesiones, indicar número exacto
 - si > 10 lesiones, indicar “ > 10 lesiones”
- Topografía de las lesiones con realce de gadolinio (en aquellos pacientes que requieran el uso de gadolinio)
 - › Visita basal:
 - Periventriculares: Sí/No (solo en el diagnóstico inicial)
 - Leucocorticales: Sí/No (solo en el diagnóstico inicial)
 - Subcorticales: Sí/No
 - Tronco encéfalo: Sí/No
 - Cerebelo: Sí/No
 - Médula espinal: Sí/No (si se realiza RM de médula)
 - › Visitas de seguimiento:
 - Hemisferios cerebrales: Sí/No
 - Tronco encéfalo: Sí/No
 - Cerebelo: Sí/No
 - Médula espinal: Sí/No (si se realiza RM de médula)

En cuanto a la frecuencia de medición de las variables radiológicas, se estableció que se realizaría una primera evaluación, como máximo, 3 meses antes de iniciar o modificar un tratamiento, una evaluación “rebasal” a los 3-6 meses tras el inicio del tratamiento y posteriormente cada 12 meses durante el seguimiento, pudiéndose espaciar a 2-3 años en pacientes clínicamente estables en tratamiento con fármacos que no requieran una monitorización de seguridad (por ejemplo, los interferones).

El Comité científico también consideró relevante incluir la **valoración visual de la atrofia cerebral**, que no alcanzó consenso en los grupos nominales al considerar que se trata de una medida subjetiva de difícil aplicación. Sin embargo, el Comité consideró que la monitorización visual de la atrofia cerebral se realiza de forma rutinaria y resulta de interés para determinar la evolución de los pacientes, por lo que propuso la utilización de la escala simplificada de Pasquier (Anexo 5) para su evaluación en momento basal y cada 5 años durante el seguimiento, de tal manera que sea posible apreciar los cambios que se produzcan durante el seguimiento.

Para la evaluación de los síntomas relacionados con la enfermedad, se acordó incluir las siguientes variables:

- › **Visión, mediante la escala EDSS cada 6 meses y el ítem 15 del cuestionario *Multiple Sclerosis International Quality of Life (MusiQoL)* (Anexo 6) cada 12 meses.**
- › **Estado cognitivo, mediante la escala EDSS cada 6 meses, la prueba *Symbol Digit Modality Test (SDMT)* (Anexo 7) cada 12 meses (o cuando esté clínicamente indicado) y los ítems 13 y 14 del cuestionario *MusiQoL* cada 12 meses.**
- › **Espasticidad y tono muscular, mediante la escala EDSS cada 6 meses.**
- › **Intestino/vejiga neurógenos, mediante la escala EDSS cada 6 meses.**
- › **Estado de ánimo: mediante anamnesis cada 6 meses y los ítems 9 a 12 del cuestionario *MusiQoL* cada 12 meses.**
- › **Fatiga, mediante la escala EDSS cada 6 meses, la escala *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)* (Anexo 8) cada 12 meses y los ítems 7 y 8 del cuestionario *MusiQoL* cada 12 meses.**

Además, en relación con los síntomas, el Comité científico decidió incluir la evaluación de la afectación de la **vida sexual** (mediante anamnesis cada 12 meses y el ítem 24 del cuestionario *MusiQoL* cada 12 meses) y del **sueño** (mediante anamnesis cada 6 meses) durante el seguimiento.

Variables relacionadas con el tratamiento

El Comité científico avaló el acuerdo alcanzado por los grupos nominales sobre el registro semestral durante el seguimiento de las siguientes variables: **TME**, **tratamientos de las comorbilidades** y **tratamientos sintomáticos** de la EMRR, incluyendo la fecha de inicio y la fecha de finalización. En cuanto a la **adherencia al tratamiento**, el Comité científico especificó que la adherencia se encuentra en gran medida condicionada por el tipo de fármaco, por lo que acordó su registro mediante anamnesis (Sí/No) y/o los registros de dispensación de Farmacia Hospitalaria (FH). Asimismo, también se acordó registrar los **efectos adversos** y **efectos adversos graves**, utilizando los *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, así como los **motivos de suspensión del tratamiento** (intolerancia, falta de eficacia, progresión, decisión del paciente, embarazo/lactancia, seguridad del fármaco u otros).

Por último, el Comité científico consideró adecuado incluir en este apartado el tratamiento no farmacológico y considerar como variables la **realización de rehabilitación** (indicando disciplina y número de sesiones) y la **actividad física** que realizan los pacientes (Sí/No, tipo de ejercicio y frecuencia) para su evaluación semestral.

Variables relacionadas con el impacto de la enfermedad en la vida del paciente

El Comité científico consideró relevante incluir la evaluación de la **CVRS** utilizando como instrumentos la Escala Visual Analógica del cuestionario EuroQoL-5D (EQ-5D-EVA) (Anexo 9) y el cuestionario *MusiQoL*, que también recoge muchos de los síntomas relevantes para el seguimiento de la enfermedad. La frecuencia de medición acordada para la CVRS fue en el momento inicial (considerando, para estos casos, los 3 meses después del diagnóstico) y cada 12 meses durante el seguimiento.

La EVA incluida en el cuestionario EQ-5D, desarrollado por el grupo EuroQoL en 1987^{40,41}, permite que el paciente valore su estado de salud actual en una escala de 0 a 100. Por su parte, el cuestionario específico *MusiQoL*⁴², validado en España por Fernández y cols. en 2011⁴³, contiene 31 ítems que describen 9 dimensiones:

- › **Actividades de la vida diaria (8 ítems)**
- › **Bienestar psicológico (4 ítems)**
- › **Síntomas (4 ítems)**
- › **Relación con amigos (3 ítems)**
- › **Relación con familia (3 ítems)**
- › **Vida sentimental y sexual (2 ítems)**
- › **Afrontamiento (2 ítems)**
- › **Rechazo (2 ítems)**
- › **Relación con el sistema de salud (3 ítems)**

El cuestionario utiliza una escala Likert de 6 puntos donde 1 = “nunca”, 2 = “raramente/un poco”, 3 = “a veces”, 4 = “mucho”, 5 = “siempre” y 6 = “no aplica”, dando las siguientes instrucciones: “Para cada pregunta, marque la respuesta que se acerque más a su situación. Debido a la EM, durante las últimas 4 semanas...”. La puntuación de cada dimensión se obtiene contabilizando la media de las puntuaciones de los ítems de la dimensión. Todas las puntuaciones de la dimensión se transforman linealmente a una escala de 0 a 100. El índice global de las puntuaciones se contabiliza como la media de las puntuaciones de las distintas dimensiones.

En relación con el impacto de la enfermedad en la vida de los pacientes, el Comité científico también estuvo de acuerdo con el consenso alcanzado en los grupos nominales de consultar el **deseo gestacional** de las pacientes en el momento inicial (de nuevo, 3 meses después del diagnóstico) y cada 12 meses durante el seguimiento mediante la anamnesis (Sí/No). De la misma forma, también consideró relevante realizar un seguimiento anual de la **afectación laboral**, al considerar que esta variable aporta información importante sobre la carga de la enfermedad. Para ello, se acordó preguntar a los pacientes si se ha producido un cambio en la actividad laboral, así como revisar el ítem 6 del cuestionario *MusiQoL*.

TABLA 4. CONJUNTO ESTANDARIZADO DE RESULTADOS EN SALUD EN EMRR: VARIABLES DE SEGUIMIENTO

Perfil del paciente	Variable	Información complementaria	Instrumento de medición	Frecuencia de medición	Fuente de información
Variables clínicas de seguimiento					
Todos los pacientes	Peso	Control del peso para el cálculo del IMC (kg/m ²)	Kilogramos	Basal (en el momento del diagnóstico) y en las visitas de seguimiento: cada 6 meses	Historia clínica
	Hábito tabáquico	Control para la deshabituación tabáquica	<ul style="list-style-type: none"> > No fumador > Exfumador (≥ 1 año) > Fumador activo 		Notificada por el paciente
	Comorbilidades		Listado de comorbilidades		
	Grado de discapacidad		Escala EDSS		
	Movilidad*	Habilidad para caminar (marcha)	Alguna de las siguientes pruebas: <ul style="list-style-type: none"> > T25FW > Timed 10m walk test > Test de los 6 minutos > Contadores de pasos > Escala de Tinetti 	Basal (en el momento del diagnóstico) y en las visitas de seguimiento: cada 12 meses	Historia clínica
Pacientes que desarrollen EMSP	Confirmación diagnóstica de EMSP	Habilidad manual	9HPT	N.A.	
		Equilibrio y coordinación	Escala de Tinetti (u otra validada)		
		El conjunto de variables estandarizado para EMRR no aplicaría a aquellos pacientes que desarrollen EMSP	<ul style="list-style-type: none"> > Si/No > Fecha aproximada de inicio (año, retrospectivo) 		

* La selección de las pruebas específicas para evaluar la movilidad dependerá del grado de discapacidad de los pacientes en el momento de la evaluación

TABLA 4. CONJUNTO ESTANDARIZADO DE RESULTADOS EN SALUD EN EMRR: VARIABLES DE SEGUIMIENTO (CONTINUACIÓN)

Perfil del paciente	Variable	Información complementaria	Instrumento de medición	Frecuencia de medición	Fuente de información
Variables clínicas de seguimiento (relacionadas con los brotes)					
Pacientes que sufren un brote	Fecha de inicio del brote		dd/mm/aaaa	N.A.	Historia clínica
	Gravedad del brote		<ul style="list-style-type: none"> > Escala EDSS > Tratamiento con corticoides (Si/No) 		
	Síntomas del brote	Sintomatología asociada al brote, incluyendo la topografía	Listado de síntomas		
	Recuperación del brote		<ul style="list-style-type: none"> > Escala EDSS > Tratamiento con corticoides (Si/No) 		

TABLA 4. CONJUNTO ESTANDARIZADO DE RESULTADOS EN SALUD EN EMRR: VARIABLES DE SEGUIMIENTO (CONTINUACIÓN)

Perfil del paciente	Variante	Información complementaria	Instrumento de medición	Frecuencia de medición	Fuente de información
Todos los pacientes	Fecha de RM		dd/mm/aaaa	N.A.	Historia clínica
	Número de lesiones en T2	Número de lesiones en T2 (diagnóstico)	Cerebrales: <ul style="list-style-type: none"> > si ≤ 20 lesiones, indicar número exacto > si > 20 lesiones hacer una estimación (20-50; 50-100; > 100 o inconfluentes (confluentes)) Médula espinal: Si/No. En caso afirmativo: <ul style="list-style-type: none"> > - si ≤ 10 lesiones, indicar número exacto > si > 10 lesiones, indicar "más de 10 lesiones" 	Basal (como máximo 3 meses antes de iniciar o modificar un tratamiento)	
		Número de lesiones nuevas en T2 (seguimiento)	<ul style="list-style-type: none"> > Cerebrales: número exacto > Médula espinal (Si/No). En caso afirmativo: número exacto 	A los 3-6 meses tras el inicio del tratamiento y en las visitas de seguimiento: cada 12 meses (pudiéndose espaciar a 2-3 años en pacientes clínicamente estables en tratamiento con fármacos sin problemas de seguridad)	

TABLA 4. CONJUNTO ESTANDARIZADO DE RESULTADOS EN SALUD EN EMRR: VARIABLES DE SEGUIMIENTO (CONTINUACIÓN)

Perfil del paciente	Variante	Información complementaria	Instrumento de medición	Frecuencia de medición	Fuente de información
Todos los pacientes	Topografía de las lesiones T2	Topografía de las lesiones T2 (diagnóstico)	<ul style="list-style-type: none"> > Periventriculares: Si/No > Leucocorticales: Si/No > Subcorticales: Si/No > Tronco encefálico: Si/No > Cerebelo: Si/No > Médula espinal: Si/No (si se realiza RM de médula) 	Basal (como máximo 3 meses antes de iniciar o modificar un tratamiento)	Historia clínica
	Valoración de la atrofia cerebral	Topografía de las lesiones nuevas en T2	<ul style="list-style-type: none"> > Hemisferios cerebrales: Si/No > Tronco encefálico: Si/No > Cerebelo: Si/No > Médula espinal: Si/No (si se realiza RM de médula) 	A los 3-6 meses tras el inicio del tratamiento y en las visitas de seguimiento: cada 12 meses (pudiéndose espaciar a 2-3 años en pacientes clínicamente estables en tratamiento con fármacos sin problemas de seguridad)	
			<ul style="list-style-type: none"> > Escala GCA para la atrofia global 	Basal y en las visitas de seguimiento: cada 5 años	

TABLA 4. CONJUNTO ESTANDARIZADO DE RESULTADOS EN SALUD EN EMRR: VARIABLES DE SEGUIMIENTO (CONTINUACIÓN)

Perfil del paciente	VARIABLE	Información complementaria	Instrumento de medición	Frecuencia de medición	Fuente de información
Pacientes que requieran el uso de gadolinio	Número de lesiones con realce de gadolinio	Variables clínicas de seguimiento (radiológicas, continuación)	<ul style="list-style-type: none"> Cerebrales si ≤ 10 lesiones, indicar número exacto si > 10 lesiones, indicar "> 10 lesiones" Médula espinal (si está indicado): Sí/No. En caso afirmativo: número exacto si ≤ 10 lesiones, indicar número exacto si > 10 lesiones, indicar "> 10 lesiones" 	Basal (como máximo 3 meses antes de iniciar o modificar un tratamiento), a los 3-6 meses tras el inicio del tratamiento y en las visitas de seguimiento: cada 12 meses (pudiéndose espaciar a 2-3 años en pacientes clínicamente estables en tratamiento con fármacos sin problemas de seguridad)	Historia clínica
			<ul style="list-style-type: none"> Periventriculares: Sí/No Leucocorticales: Sí/no Subcorticales: Sí/no Tronco encefalo: Sí/no Cerebelo: Sí/no Médula espinal Sí/no (si se realiza RM) 	Basal (como máximo 3 meses antes de iniciar o modificar un tratamiento)	
			<ul style="list-style-type: none"> Hemisferios cerebrales: Sí/no Tronco encefalo: Sí/no Cerebelo: Sí/no Médula espinal: Sí/no (si se realiza RM) 	A los 3-6 meses tras el inicio del tratamiento y en las visitas de seguimiento: cada 12 meses (pudiéndose espaciar a 2-3 años en pacientes clínicamente estables en tratamiento con fármacos sin problemas de seguridad)	
	Topografía de las lesiones con realce de gadolinio	Diagnóstico			
		Seguimiento			

TABLA 4. CONJUNTO ESTANDARIZADO DE RESULTADOS EN SALUD EN EMRR: VARIABLES DE SEGUIMIENTO (CONTINUACIÓN)

Perfil del paciente	VARIABLE	Información complementaria	Instrumento de medición	Frecuencia de medición	Fuente de información	
Todos los pacientes	Estado cognitivo	Variables clínicas de seguimiento (síntomas)	<ul style="list-style-type: none"> Escala EDSS SDMT MusiQoL: ítems 13, 14 	Basal y en las visitas de seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> EDSS: cada 6 meses SDMT: cada 12 meses (o antes si está clínicamente indicado) MusiQoL: cada 12 meses 	Historia clínica / Notificado por el paciente	
			<ul style="list-style-type: none"> Escala EDSS MusiQoL: ítem 15 	Basal y en las visitas de seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> EDSS: cada 6 meses MusiQoL: cada 12 meses 		
	Espasticidad / Tono muscular		Ante sospecha de afectación, se realizarán pruebas más específicas y/o se derivará al paciente profesional sanitario especializado en la sintomatología que refiera el paciente	<ul style="list-style-type: none"> Escala EDSS Escala EDSS 	Basal y en las visitas de seguimiento: cada 6 meses	Historia clínica
			Intestino/vejiga neurogenos			
	Fatiga			<ul style="list-style-type: none"> Escala EDSS Escala MFIS MusiQoL: ítems 7, 8 	Basal y en las visitas de seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> EDSS: cada 6 meses MFIS: cada 12 meses MusiQoL: cada 12 meses 	Historia clínica / Notificado por el paciente

TABLA 4. CONJUNTO ESTANDARIZADO DE RESULTADOS EN SALUD EN EMRR: VARIABLES DE SEGUIMIENTO (CONTINUACIÓN)

Perfil del paciente	Variable	Información complementaria	Instrumento de medición	Frecuencia de medición	Fuente de información
Todos los pacientes	Variables clínicas de seguimiento (síntomas)				
	Estado de ánimo	Ante sospecha de afectación, se realizarán pruebas más específicas y/o se derivará al paciente profesional sanitario especializado en la sintomatología que refiera el paciente	<ul style="list-style-type: none"> > Anamnesis: Sí / No > MusiQoL (ítems 9-12) 	Basal y en las visitas de seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> > Cada 6 meses > MusiQoL: cada 12 meses 	Desde la perspectiva del clínico, según anamnesis / Notificado por el paciente
	Vida sexual		<ul style="list-style-type: none"> > Anamnesis: Sí / No > MusiQoL: ítem 24 	En las visitas de seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> cada 12 meses (o antes si clínicamente indicado) 	
Sueño	<ul style="list-style-type: none"> > Anamnesis: Sí / No 		En las visitas de seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> cada 6 meses 	Desde la perspectiva del clínico, según anamnesis	

TABLA 4. CONJUNTO ESTANDARIZADO DE RESULTADOS EN SALUD EN EMRR: VARIABLES DE SEGUIMIENTO (CONTINUACIÓN)

Perfil del paciente	Variable	Información complementaria	Instrumento de medición	Frecuencia de medición	Fuente de información
Todos los pacientes	Variables relacionadas con el tratamiento (farmacológico)				
	TME		<ul style="list-style-type: none"> > Fármaco: Fecha de inicio y de finalización 	N.A.	Historia clínica
	Tratamiento sintomático de la EMRR Tratamiento para las comorbilidades	Tratamiento concomitante La evaluación de la adherencia al tratamiento estará condicionada por el tipo de fármaco	<ul style="list-style-type: none"> > Anamnesis: Sí/No > Registro de dispensación en FH 	En las visitas de seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> cada 6 meses tras el inicio del tratamiento 	Desde la perspectiva del clínico, según anamnesis / Historia clínica
Todos los pacientes	Efectos adversos		<ul style="list-style-type: none"> > CTCAE 		
	Efectos adversos graves		<ul style="list-style-type: none"> > Intolerancia > Falta de eficacia > Progresión > Decisión del paciente > Embarazo/lactancia > Seguridad (efectos secundarios) > Otros (especificar) 	N.A.	Historia clínica
Pacientes que hayan discontinuado el tratamiento	Motivo de suspensión				

TABLA 4. CONJUNTO ESTANDARIZADO DE RESULTADOS EN SALUD EN EMRR: VARIABLES DE SEGUIMIENTO (CONTINUACIÓN)

Perfil del paciente	Variable	Información complementaria	Instrumento de medición	Frecuencia de medición	Fuente de información
Todos los pacientes	Rehabilitación	Realización de rehabilitación	> Sí (indicando disciplina y número de sesiones) / No	En las visitas de seguimiento: cada 6 meses una vez realizada la recomendación de rehabilitación	Notificado por el paciente
	Actividad física	Realización de ejercicio como parte de los hábitos de vida saludable	> Sí (tipo de ejercicio y frecuencia) / No	Basal y seguimiento: cada 6 meses (si ha habido cambios en la actividad física)	
Todos los pacientes	VARIABLES RELACIONADAS CON EL TUMOR				
	CVRS	Impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente y la salud global	> MusiQoL: puntuación global > EQ-5D-EVA	Basal (3 meses después del diagnóstico) y en las visitas de seguimiento: cada 12 meses	Notificado por el paciente
	Deseo gestacional		> Anamnesis: Sí/No		
	Afectación laboral	Si se producen cambios durante el seguimiento, especificar	> Cambio en la actividad laboral: Sí/No > MusiQoL: ítem 6	En las visitas de seguimiento: cada 12 meses	

NA: no aplica; EMRR: Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente; IMC: Índice de Masa Corporal; EDSS: Expanded Disability Status Scale; T25FW: Timed 25-Foot Walk test; 9HPT: Nine-Hole Peg Test; EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva; RM: Resonancia Magnética; GCA: Global Cortical Atrophy; SDMT: Symbol Digit Modality Test; MusiQoL: Multiple Sclerosis International Quality of Life; MFIS, Modified Fatigue Impact Scale; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FH: Farmacia Hospitalaria; TME: Tratamiento Modificador de la Enfermedad; CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud; EQ-5D-EVA: Escala Visual Analógica del EuroQoL-5D.

BARRERAS Y ÁREAS DE MEJORA PARA LA IMPLEMENTACIÓN DEL CONJUNTO ESTANDARIZADO DE RESULTADOS EN SALUD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Disponer de un conjunto estandarizado de resultados en salud relevantes, tanto desde la perspectiva del paciente como del profesional sanitario, resulta fundamental para garantizar una calidad asistencial óptima. Su empleo en la práctica clínica permite, además de estandarizar las mediciones y facilitar la comparación entre centros, incorporar la perspectiva del paciente, mejorando así la evaluación de los verdaderos objetivos de la atención y la identificación de áreas de mejora.

A pesar de que existe acuerdo y voluntad para su adopción y uso en la práctica clínica, el Comité científico expuso una serie de barreras y retos para su puesta en funcionamiento que deben abordarse para garantizar el éxito de esta iniciativa (Ilustración 9). El análisis del contexto sanitario español actual detectó diferentes tipos de barreras y retos principales, en su mayor parte relacionados con los recursos disponibles y con el propio sistema sanitario español.

En cuanto a los pacientes, los expertos participantes consideraron que, en general, los afectados de EMRR muestran un alto grado de involucración en el manejo de la enfermedad y, por tanto, acogerán esta iniciativa de forma positiva y participativa.

ILUSTRACIÓN 9. BARRERAS PARA LA IMPLANTACIÓN DEL CONJUNTO ESTANDARIZADO



Las barreras relacionadas con los recursos disponibles incluyen la **falta de tiempo** en la consulta, la **falta de personal de soporte** y la **necesidad de disponer de unidades específicas de EM** en la mayoría de los hospitales. Además, existe una **falta de hábito en la utilización de cuestionarios para la recogida de las PRO** y **no se suele disponer de espacios habilitados** para la administración de las PROM.

La recogida y el análisis rutinario de las variables incluidas en el conjunto estandarizado de resultados en salud requieren un esfuerzo añadido y representan una elevada carga de trabajo, principalmente en términos de tiempo para el personal sanitario. Hoy en día, los neurólogos encuentran dificultades para recoger toda la información del presente documento de forma sistematizada durante la consulta, especialmente respecto a la administración de cuestionarios específicos para la recogida de PRO. En concreto, remarcan la falta de tiempo como principal barrera. Consideran fundamental la existencia de personal de soporte formado y demandan la creación de más unidades específicas y multidisciplinares de EM para que pueda repartirse la recogida de información entre las diferentes especialidades y ésta se encuentre disponible en una historia clínica compartida. Así mismo, señalan una falta de cultura de recogida sistematizada de PRO entre el personal sanitario.

También subrayan la falta de espacio de algunos hospitales como impedimento para que el personal de soporte disponga de una estancia separada de la consulta médica o las salas de espera para administrar cuestionarios de forma adecuada.

El principal reto, por tanto, es proporcionar a los centros los recursos personales y materiales que aseguren la viabilidad de la implementación de los conjuntos estandarizados de resultados en salud. Al mismo tiempo, es necesario promover la recogida sistemática de datos entre los profesionales de la salud para favorecer la mejora continua de la calidad asistencial.

Otra de limitación que se analizó con el Comité científico fue la relacionada con la idiosincrasia del sistema de salud español. Los expertos señalaron la **heterogeneidad existente en a la asistencia sanitaria** en cuanto a la falta de equidad en el acceso a servicios especializados y tratamientos. Este hecho podría generar dificultades para la implantación de un sistema estandarizado de recogida de variables en aquellos hospitales con menos recursos asistenciales, aunque, al mismo tiempo, la implantación de estos sistemas podría utilizarse para detectar diferencias y posibles áreas de mejora en los centros hospitalarios.

Además, los expertos evidenciaron la necesidad de disponer de **herramientas digitales que permitan la integración automática en la historia electrónica de las PRO** y **faciliten su utilización en la práctica clínica**.

El objetivo de los conjuntos estandarizados es extraer información para compartir, evaluar y aprender. Para facilitar la recogida y explotación de los datos, es fundamental el **desarrollo de las tecnologías de la información y la comunicación (TIC)** como sistemas recordatorios para pacientes y profesionales sanitarios, interfaces de recogida de datos o sistemas que permitan la extracción ágil y fácil de los mismos. Un soporte informático adecuado debe permitir que todos los datos estén integrados dentro de la historia clínica del paciente para que puedan explotarse y aprovecharse de forma rápida y eficaz, sin necesidad de copiar información de forma manual ni repetir su recogida por parte de las diferentes especialidades involucradas.

RETOS DE FUTURO EN EL MANEJO DE LA EMRR

Durante la realización del proyecto, los expertos pudieron discutir acerca de los retos de futuro que atraviesa el manejo de la enfermedad. De manera general, estuvieron de acuerdo en señalar el camino hacia un **cambio de objetivo terapéutico** de la EMRR, que se encuentra en constante evolución y es cada vez **más ambicioso**. Para ello, el reto de las nuevas investigaciones se centra en la identificación y anticipación de la progresión de la enfermedad que, en último término, evitaría la discapacidad de los afectados.

La búsqueda de **biomarcadores** en la EM es uno de los objetivos de la investigación de las enfermedades desmielinizantes en la actualidad. Su uso permite tomar decisiones basadas en las características particulares de cada paciente, con resultados predecibles. Un proceso que forma parte de la **medicina de precisión** y que permitiría detectar de forma precoz el tratamiento más adecuado en cada caso concreto, tanto desde el punto de vista de la eficacia como de la tolerabilidad. En este sentido, los expertos apuntaron al desarrollo de biomarcadores de cambio que permitan realizar un diagnóstico temprano de la EMRR (o su inicio premórbido), así como detectar y monitorizar la progresión de la enfermedad.

Los diálogos llevados a cabo durante la realización del proyecto pusieron de manifiesto la existencia de algunas determinaciones disponibles actualmente, aunque poco explotadas o de uso todavía incipiente, como la pérdida de volumen cerebral^{44,45}, la valoración de la atrofia cerebral^{46,47}, la evaluación funcional del nervio óptico^{48,49} y la determinación plasmática de neurofilamentos^{50,51}.

En relación con la pérdida de volumen cerebral, los miembros del Comité científico consideraron que no resulta factible la utilización de la volumetría cerebral de forma generalizada en el momento actual. Se estima que actualmente menos de un 5% de los profesionales utiliza la volumetría cerebral, existiendo muy pocos centros que dispongan de un análisis cuantitativo del volumen cerebral, por lo que no resultaría factible incluirlo en la evaluación basal o el seguimiento de pacientes con EMRR. Así mismo, el registro de esta variable implicaría la utilización de programas informáticos que permitiesen realizar comparaciones automáticas de resultados y que todavía no están convenientemente desarrollados. Aunque existen evidencias de un proceso neurodegenerativo que se desarrolla en paralelo como consecuencia del fenómeno inflamatorio de la EM, no hay pruebas suficientes que respalden la atrofia cerebral medida con imágenes de RM como biomarcador del componente neurodegenerativo de la EM en la atención diaria de los pacientes con esta enfermedad⁴⁶. A pesar de ello, los expertos participantes consideraron el **valor pronóstico de las mediciones del volumen cerebral** y su papel en el seguimiento de la respuesta al tratamiento en pacientes con EMRR e incluyeron su valoración en el conjunto estandarizado de forma quinquenal.

La **evaluación funcional del nervio óptico** es una de las propuestas que se postula como criterio diagnóstico de la EM. Constituye una prueba objetiva, no invasiva, que permite la detección de lesiones desmielinizantes en todo el campo visual. Su evaluación no fue considerada exactamente como un reto futuro por el Comité científico por su posible próxima incorporación en los **criterios diagnósticos de McDonald**⁵².

Uno de los biomarcadores más prometedores para los miembros del Comité científico fue la **determinación plasmática de neurofilamentos**. Sin embargo, en el momento actual su incorporación de forma generalizada no parece ser factible, ya que no todos los centros tienen la posibilidad de realizar esa determinación. Algunos participantes también señalaron su complejidad y el hecho de que todavía no se dispone de valores de normalidad para su utilización. A pesar de ello, los expertos coinciden en el potencial diagnóstico y pronóstico de la determinación de neurofilamentos de cadenas ligeras en el plasma y no descartan su utilización en práctica clínica en un futuro próximo (2-3 años).

Por todo ello, debido a los constantes avances en el campo de la investigación médica y a las nuevas recomendaciones para el abordaje de la EM, el **Comité científico consideró que el conjunto estandarizado de variables en salud para el manejo de la EMRR deberá revisarse periódicamente para su actualización y la posible incorporación de nuevas determinaciones clínicas y biomarcadores**.

Los objetivos terapéuticos NEDA53 (*No evidence of disease activity*) no se incluyeron como variables o parámetros de seguimiento en el conjunto estandarizado. Sobre ello, los expertos consideraron que se trata de criterios de excelencia que no deben recogerse como variables de seguimiento en la práctica clínica habitual, ya que todos sus componentes se recogerán de manera independiente en la historia clínica del paciente. Por ello, el Comité científico consideró que **el NEDA debe poder calcularse**, cuando se requiera, a partir de los datos recogidos de forma individual durante el seguimiento de la EMRR. En relación con ello, otro posible reto futuro serán los tratamientos de alta eficacia desde el inicio, que permitan aumentar la probabilidad de no mostrar evidencia de actividad de la enfermedad.

Por último, al tiempo que la atención sanitaria se dirige hacia una **medicina basada en el valor**, otros esfuerzos deben encaminarse hacia una utilización más adecuada de los **recursos terapéuticos**. Con una enfermedad compleja como la EM, los pacientes requieren varios tipos de atención; por tanto, se precisa una gestión terapéutica dinámica, adaptable e interactiva que integre todas las actuaciones de asistencia sanitaria en torno a las múltiples necesidades del paciente. En este sentido, la creación de **unidades multidisciplinares de EM** y el **apoyo y comunicación constante con los médicos de atención primaria** son fundamentales para mejorar el seguimiento de cualquier cambio en el estado de salud a lo largo de la vida del paciente. En lo que respecta al entorno multidisciplinar, es necesario producir datos sobre las perspectivas del paciente que sean consistentes, fiables y lo suficientemente sencillos para poder apoyar la toma de decisiones compartidas. El objetivo es avanzar desde un diálogo cualitativo a una **recogida de datos cuantitativa y estandarizada**, poniendo al **paciente en el centro** del sistema.

CONCLUSIONES

El presente Libro Blanco expone los resultados del consenso de expertos alcanzado para la definición de un **conjunto estandarizado de variables de resultados en salud para el manejo de los pacientes con EMRR en España**. En este conjunto se incluyen todas las variables relevantes para el seguimiento de la EMRR, tanto para el profesional sanitario como para el paciente, junto con los instrumentos necesarios para su recogida y la frecuencia de medición. Con ello, se pretende promover la medición estandarizada de resultados en salud para optimizar el abordaje de la EMRR.

La fortaleza del proyecto reside en la participación de pacientes, médicos y otros profesionales sanitarios para priorizar un conjunto de resultados clave para la EMRR. La contribución de los pacientes ha sido crucial para poner en valor los resultados en salud que son relevantes para ellos. Son los afectados de EMRR quienes contribuirán a recoger la información relacionada con las PRO, incluyendo síntomas, funcionalidad, percepción de salud y CVRS. Además de los pacientes que configuraron el grupo focal, Esclerosis Múltiple España (EME) ha participado activamente en el proceso de toma de decisiones como miembro del Comité científico, en el que ha actuado como su representante. La participación activa de un Comité científico multidisciplinar formado por expertos en el manejo de la EMRR, junto a los 29 profesionales sanitarios de distintas especialidades y zonas geográficas de España que formaron parte de los grupos nominales confiere firmeza al consenso alcanzado.

Las sesiones de trabajo llevadas a cabo con pacientes y clínicos han permitido identificar barreras en nuestro sistema sanitario que deberán superarse para poder poner en práctica este tipo de iniciativas. Más allá de un cambio de formas de medir, significa un cambio de cultura. Se necesita la implicación y motivación de los profesionales sanitarios, así como la interoperabilidad de los Sistemas de Información para un uso más fácil y eficaz de los cuestionarios por parte de profesionales y pacientes.

La apuesta por la estandarización de resultados en salud es un proyecto a largo plazo. No hay una solución única para todas las organizaciones y sistemas; hay que adaptarlo al contexto local. **Este proyecto representa un punto de partida, al proporcionar una herramienta de gran utilidad para la medición de los resultados en salud y el adecuado manejo de la enfermedad.** No se trata de un conjunto de variables cerrado, por lo que se recomienda su revisión y actualización periódica para adaptarlo a nuevas recomendaciones y avances médicos, como la posible incorporación de nuevos biomarcadores que permitan realizar diagnósticos más tempranos y/o anticiparse a la progresión de la enfermedad.

La realización de un estudio piloto sería la siguiente acción por realizar para determinar la viabilidad de su funcionamiento en la práctica clínica habitual. La experiencia obtenida en los estudios piloto sirve como base para establecer un plan de mejora de la propuesta inicial, según las peculiaridades del entorno en el que se pretenda implantar el conjunto, y trazar la hoja de ruta para facilitar todo el proceso.

La clave para el éxito no se basa simplemente en la recogida de información; hay que utilizarla, además, para identificar áreas de mejora y tomar decisiones consecuentes con los resultados. El reto consiste en medir, recoger, analizar, informar y comparar resultados en salud. **El registro y análisis sistemático de las variables propuestas en este Libro Blanco no solo beneficiará a los pacientes con EMRR, sino también al resto de agentes que participan en el sistema: profesionales, organizaciones y gestores sanitarios, permitiendo definir estrategias encaminadas a lograr una atención basada en el valor y centrada en el paciente.**

ANEXOS

ANEXO 1. VARIABLES CASE-MIX IDENTIFICADAS EN LA LITERATURA CIENTÍFICA

Variable	Nº de artículos	Instrumentos de medida
SOCIODEMOGRÁFICA		
Género	58	Hombre/Mujer
Edad	56	Años
Etnia / Raza	14	<ul style="list-style-type: none"> › Árabe/Judío/Otro › Caucásica/Afroamericana/Otra › Blanca (%) › Blanca/Mestiza/Afrolatino-americana › Blanca/Negra/Asiática/Otra › Blanca/Otras
Nivel educativo	7	<ul style="list-style-type: none"> › Secundaria/Post-Secundaria/Terciaria › Secundaria/Universitaria › Primaria/Secundaria/Universitaria o de Postgrado › Bachillerato o inferior/ Bachillerato/ Universidad/ Graduado › Bajo o medio/Alto › Años de estudios
Estado civil	4	<ul style="list-style-type: none"> › Casado/Soltero › Casado o convivientes/Divorciado › Casado (%) › Casado o en una relación/Soltero
Situación laboral	4	<ul style="list-style-type: none"> › Empleado/Desempleado/Jubilado o incapacitado › A tiempo completo, ama de casa, estudiante o jubilado › Empleado/En prácticas/Desempleado o jubilado › Trabaja a tiempo completo (o estudiante) /No trabaja debido a la EM
Situación económica	4	<ul style="list-style-type: none"> › Clase baja/Clase Media-Alta › Marcadores: seguro médico/situación laboral/nivel de estudios › Baja/Media y Superior › Bajo/ Medio-Bajo Medio/Medio-Alto Alto
Región	4	Región a la que pertenecen los pacientes
Situación familiar	1	Vive solo o con familia/Vive con amigos/Vive con pareja

Variable	Nº de artículos	Instrumentos de medida
CLÍNICA BASAL		
Grado de discapacidad	46	Evaluación mediante la escala EDSS
Gravedad de la enfermedad	1	-
Presencia de lesiones en T1 o T2	20	Evaluación mediante RM
Duración de los síntomas (previo diagnóstico)	13	Años/Meses
Comorbilidades	9	<ul style="list-style-type: none"> › Sí/No › Factores de riesgo cardiovascular/Autoinmunes/Trastornos psiquiátricos/Enfermedades cardíacas/Neoplasias/Infecciones/Otros › Alergias/Hipertensión/Enfermedades autoinmunes/Diabetes/Enfermedades del sistema nervioso/Trastornos hematológicos/Enfermedades hepáticas/Otras › Hipertensión/Dislipidemia/Diabetes/Depresión/Trastornos de ansiedad/Migraña › Ansiedad/Depresión/Problemas digestivos/Hipercolesterolemia/Hipertensión, Hipotiroidismo › Migraña/Autoinmunes/Vasculares/Psiquiátricas/Enfermedades pulmonares crónicas/Adenoma hipofisario › Evaluación mediante el CII
Medicación concomitante	1	-
Anticuerpos anti-JCV	6	Evaluación mediante serología
IMC	4	Calculado mediante el cociente Peso/Altura
Peso	4	Peso del paciente
Hábito tabáquico	3	<ul style="list-style-type: none"> › Alguna vez/Nunca › Sí/No › Fumador/Exfumador/No fumador
Contraindicaciones al tratamiento	2	<ul style="list-style-type: none"> › Radiografía de tórax/Espirometría/Ecocardiograma/Revisión dental/Pruebas de laboratorio › Radiografía de tórax/Pruebas de laboratorio
Síntomas iniciales de la enfermedad	1	Monofocal/Multifocal
Síntomas motores relacionados con la EM	1	Problemas de coordinación o equilibrio/Fatiga/ Espasticidad/ Debilidad
Dificultades en la deglución	1	Evaluación mediante FEES
Equilibrio	1	Evaluación clínica mediante la escala BBS
Riesgo de caídas	1	Evaluación clínica mediante la prueba TUG
Habilidad para caminar	1	Evaluación clínica mediante la prueba T25FW
Distancia recorrida (m)	1	0 m a < 100 m / ≥ 100 m a < 300 m / ≥ 300 m

EDSS: Expanded Disability Status Scale; IRM: Imágenes por Resonancia Magnética; CII: Charlson Comorbidity Index; JCV: John Cunningham Virus; IMC: Índice de Masa Corporal; BBS: Berg Balance Scale; TUG: Timed Up and Go; FEES: Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing; T25FW: Timed 25-Foot Walk test.

ANEXO 2. VARIABLES DE SEGUIMIENTO IDENTIFICADAS EN LA LITERATURA CIENTÍFICA

Nombre de la variable	Nº de artículos	Instrumentos de medida
CLÍNICAS		
Grado de discapacidad	36	Evaluación mediante la escala EDSS
Tasa de recaídas anualizada (ARR)	26	Tasa de brotes o exacerbaciones por año-paciente
Presencia de lesiones en T1 con realce de gadolinio o en T2	22	Evaluación mediante RM
Número de recaídas	21	Número de recaídas durante el seguimiento, de acuerdo con los criterios McDonald
Duración de las recaídas	1	-
Gravedad de las recaídas	1	EDSS
Recuperación de las secuelas	1	EDSS
NEDA	11	<ul style="list-style-type: none"> › No evidencia de la actividad de la enfermedad, definida como: › Ausencia de recaídas › Sin aumento de la discapacidad › Sin nuevas lesiones en IRM › Sin pérdida de volumen cerebral
Ausencia de recurrencia clínica	7	Ausencia de recurrencia clínica durante el seguimiento
Anticuerpos anti-JCV	2	Evaluación mediante serología
Desarrollo de EMSP	2	Evaluación mediante valoración clínica
Tiempo hasta la primera recaída	1	Intervalo entre el inicio del tratamiento y la primera aparición de una recaída.
"Supervivencia libre de recaídas"	1	Tiempo desde el inicio del tratamiento y después de su finalización durante el cual el paciente no experimenta ninguna recaída"
Habilidad para caminar	1	Evaluación clínica mediante la prueba T25FW
Equilibrio	1	Evaluación clínica mediante la escala BBS
Riesgo de caídas	1	Evaluación clínica mediante la prueba TUG

ANEXO 2. VARIABLES DE SEGUIMIENTO IDENTIFICADAS EN LA LITERATURA CIENTÍFICA (CONTINUACIÓN)

Nombre de la variable	Nº de artículos	Instrumentos de medida
RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO		
Acontecimientos adversos	27	Recogidos utilizando los CTCAE
Efectos Adversos Graves	16	Recogidos utilizando los CTCAE
Motivo de suspensión del tratamiento	8	<ul style="list-style-type: none"> › Pérdida de eficacia/No adherencia/Pérdida en el seguimiento/ Elección del paciente/Otro › Actividad de la enfermedad/Intolerancia/AA/Otros › Retirada de consentimiento/AA › Decisión del investigador/Retirada de consentimiento/Embarazo/ Deseo gestacional/AA/Falta de eficacia/ anticuerpos anti-JCV/ Riesgo de LMP/Pérdida de seguimiento/Cambio de seguro médico/ Anticuerpos anti-natalizumab/Muerte/Desconocido/Otro › Tolerabilidad/Anticuerpos JCV/Decisión del paciente › Avance de la enfermedad/AA/Embarazo/Progresión a EMSP / Enfermedad estable/Otra causa › Eficacia inadecuada/Problemas de tolerabilidad/Pruebas de laboratorio anormales/AAG/Conveniencia personal/Discontinuación planificada/Embarazo o lactancia/Otra razón › Falta de eficacia/AA/Embarazo/Decisión del paciente
Adherencia al tratamiento	5	<ul style="list-style-type: none"> › Evaluación mediante la tasa de posesión de la medicación (MPR): Días cubiertos con la medicación dispensada / intervalo de reposición) x 100 › Cumplimiento del tratamiento
Persistencia	4	<ul style="list-style-type: none"> › Permanencia en el tratamiento: tiempo transcurrido desde el inicio hasta la suspensión del tratamiento o la finalización/pérdida del seguimiento
Motivo de cambios de tratamiento	2	<ul style="list-style-type: none"> › Presencia de anticuerpos anti-JCV/Duración del tratamiento superior a 2 años/Progresión de la enfermedad/Deseo del paciente/AA › Eficacia/Tolerabilidad inadecuadas
Motivo de interrupción del tratamiento	1	Evolución de la enfermedad/Deseo del paciente/Embarazo o deseo gestacional
Tipo de administración del tratamiento	1	Oral/Inyectable
Cambios en el tratamiento	1	Cambios en el tratamiento durante el seguimiento

ANEXO 2. VARIABLES DE SEGUIMIENTO IDENTIFICADAS EN LA LITERATURA CIENTÍFICA (CONTINUACIÓN)

Nombre de la variable	Nº de artículos	Instrumentos de medida
PRO		
CVRS	23	<ul style="list-style-type: none"> › Multiple Sclerosis International Quality of Life › Multiple Sclerosis Impact Scale › Multiple Sclerosis Quality of Life › Short Form-36 Health Survey › Short Form-12 Health Survey › Two-Life Scale › Life Satisfaction Index-A › Quality of life in neurological disorders › Computer adaptive test short-form › EQ-5D visual analog scale
Fatiga	11	<ul style="list-style-type: none"> › Modified Fatigue Impact Scale › Fatigue Severity Scale › Fatigue Status Scale
Función cognitiva	10	<ul style="list-style-type: none"> › Symbol Digit Modalities Test › Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) Battery › Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests › Paced Auditory Serial Addition Test › NeuroTrax
Depresión	8	<ul style="list-style-type: none"> › Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) › Mental Health Inventory-5 items (MHI-5)
Adherencia al tratamiento	6	<ul style="list-style-type: none"> › Multiple Sclerosis Treatment Adherence Questionnaire › Probabilistic Medication Adherence Scale › Morisky Medication Adherence Scale
Satisfacción con el tratamiento	5	<ul style="list-style-type: none"> › TSQM-9 › TSQM-14 › Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ)
Estado emocional general	4	<ul style="list-style-type: none"> › Hospital Anxiety and Depression Scale › Mental Health Inventory-18 › Beck Depression Inventory › Beck Depression Inventory-II › Beck Depression Inventory-Fast Screen
Estilo de vida	4	<ul style="list-style-type: none"> › Self-report habit index › Stern Leisure Activity Scale › Genetic and Environment in Multiple Sclerosis questionnaire

ANEXO 2. VARIABLES DE SEGUIMIENTO IDENTIFICADAS EN LA LITERATURA CIENTÍFICA (CONTINUACIÓN)

Nombre de la variable	Nº de artículos	Instrumentos de medida
PRO		
Afectación laboral	3	<ul style="list-style-type: none"> › Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for MS › Work Productivity and Activity Impairment, Mood and Mental State for Caregivers › Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire
Estado funcional	3	<ul style="list-style-type: none"> › Functional Independence Measure › Multiple Sclerosis Functional Composite › Functional Assessment of Multiple Sclerosis
Grado de discapacidad	3	<ul style="list-style-type: none"> › Patient Determined Disease Steps › Multiple Sclerosis Performance Scale › Patient Reported Expanded Disability Status Scale
Ansiedad	2	<ul style="list-style-type: none"> › HADS › MHI-5
Habilidad para caminar	2	Multiple Sclerosis Walking Scale
Habilidad manual	2	<ul style="list-style-type: none"> › Manual Abilities Measure 36 › ABILHAND
Actividad física	1	-
Preocupación por el tratamiento	1	-
Percepción sobre la medicación	1	-
Apoyo social	1	Medical Outcomes Study (MOS) Social Support Survey
Estigmatización	1	Stigma Scale for Chronic Illness
Problemas de sueño	1	Pittsburgh Sleep Quality Index
Percepción sobre la enfermedad	1	Brief Illness Perception Questionnaire
Estrategias de afrontamiento	1	Brief Coping Orientation to Problems Experienced
Disfagia	1	EAT-10

AA: acontecimientos adversos; ARR: Annualized Relapse Rate; BBS: Berg Balance Scale; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva; EQ-5D: EuroQoL-5D; IRM: Imágenes por Resonancia Magnética; JCV: John Cunningham Virus; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; MPR: Medication Possession Ratio; NEDA: No Evidence of Disease Activity; SLP: Supervivencia libre de progresión; T25FW: Timed 25-Foot Walk; TUG: Timed Up and Go; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; AAG: Acontecimientos adversos graves.

ANEXO 3. PARTICIPANTES GRUPOS NOMINALES

Grupo nominal 1		
Especialidad	Nombre	Institución
Neurología	Ester Moral Torres	CHU Moisès Broggi (Barcelona)
Neurología	Sara García Gil-Perotín	HUP de La Fe (Valencia)
Neurología	Montserrat González Platas	HU de Canarias (La Laguna)
Farmacia hospitalaria	Mª Pilar Díaz Ruiz	HU Ntra. Sra. de Candelaria (Sta Cruz de Tenerife)
Farmacia hospitalaria	Reyes Abad Sazatornil	HU Miguel Servet (Zaragoza)
Neurorradiología	Cristina Auger Acosta	HU Vall d'Hebron (Barcelona)
Médico Rehabilitador	Aránzazu Vázquez Doce	HU de La Princesa (Madrid)
Neuropsicología	Cristina Conde Gavilán	IMIBIC (Córdoba)
Logopedia	Itziar García Ramírez	Asociación de Esclerosis Múltiple de Bizkaia (Adembi)
Grupo nominal 2		
Especialidad	Nombre	Institución
Neurología	Nieves Téllez Lara	HCU de Valladolid (Valladolid)
Neurología	Jose Meca Lallana	HCU Virgen de la Arrixaca (Murcia)
Neurología	Lamberto Landete	HU Doctor Peset (Valencia)
Farmacia hospitalaria	Maria Queralt Gorgas Torner	HU Vall d'Hebron (Barcelona)
Farmacia hospitalaria	Carlos Martínez Martínez	HU Araba (Vitoria-Gasteiz)
Neurorradiología	Antonio Saiz Ayala	HU Central de Asturias (Oviedo)
Neurorradiología	Alberto Cabrera Zubizarreta	HT médica
Neuropsicología	Jordi Gich i Fullà	HU Doctor Josep Trueta (Girona)
Enfermería	Beatriz del Río Muñoz	HU de la Princesa (Madrid)
Neurofisioterapia	Laura Paniagua González	HU Virgen Macarena (Sevilla)
Atención Primaria	Isabel Tormo Ortiz	Centro de Salud Dr. Cirajas (Madrid)

Grupo nominal 3		
Especialidad	Nombre	Institución
Neurología	Lucía Forero Díaz	HU Puerta del Mar (Cádiz)
Neurología	Ana M^a Alonso Torres	HRU de Málaga
Farmacia hospitalaria	Alejandro Santiago Pérez	HU Infanta Leonor (Madrid)
Farmacia hospitalaria	Pilar Blasco Segura	HGU de Valencia
Neurología	Luciana Midaglia	Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (CEMCA)
Enfermería	Ana Lozano Ladero	HU de Cruces (Barakaldo)
Psicología clínica	Paula Moreno Gutiérrez	Fundación Madrid contra la Esclerosis Múltiple (FEMM)
Fisioterapia	Laura García Ruano	Fundación Madrid contra la Esclerosis Múltiple (FEMM)
Trabajo Social	Myriam Conesa Cánovas	Esclerosis Múltiple Asociación de Cartagena y Comarca (EMACC)

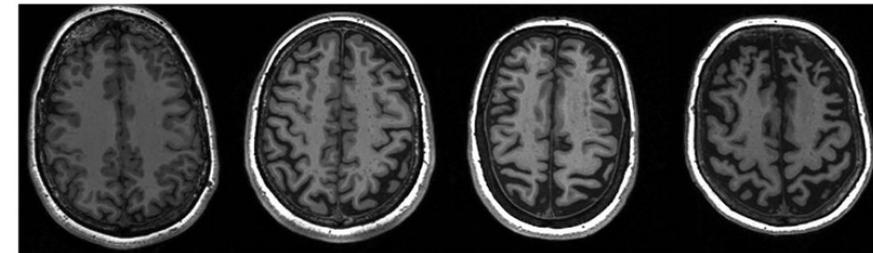
ANEXO 4. EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS)

00	Examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
1.0	Ninguna incapacidad, pero signos mínimos solamente en un apartado de la FS.
1.5	Ninguna incapacidad, pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
2.0	Incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
2.5	Incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
3.0	Incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
3.5	Deambula sin limitaciones, pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
4.0	Deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
4.5	Deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
5.0	Camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros, su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
5.5	Camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
6.0	Requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
6.5	Ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
7.0	Incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.
7.5	Incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella.. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
8.0	Básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
8.5	Básicamente confinado en cama la mayor parte del día tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de un grado 4+.
9.0	Paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
9.5	Totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
10	Muerte por esclerosis múltiple.

Escala Funcional (FS) para el EDSS	
Piramidal	Cerebelo
<ol style="list-style-type: none"> Normal. Signos anormales sin incapacidad. Incapacidad mínima. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave. Paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o Cuadriparesia moderada. Paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa. Cuadriplejía. 	<ol style="list-style-type: none"> Normal. Signos anormales sin incapacidad. Ligera ataxia. Moderada ataxia de los miembros o del tronco. Ataxia intensa de todas las extremidades. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia. <p>+ Añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.</p>
Tronco del encéfalo	Sensibilidad
<ol style="list-style-type: none"> Normal. Solamente signos. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad. Incapacidad para tragar o hablar. 	<ol style="list-style-type: none"> Normal. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros. Id. Moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 & 4 miembros. Id. Intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros. 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. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.
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	Intestino
<ol style="list-style-type: none"> Función normal. Ligero titubeo, urgencia o retención. Moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente. Incontinencia >>> Incontinencia > semanal. Incontinencia diaria. Catéter vesical. 	<ol style="list-style-type: none"> Función normal. Estreñimiento de <> Estreñimiento de menos de a diario, pero no incontinencia. Incontinencia <> Incontinencia > semanal, pero no a diario. Ningún control intestinal. Grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.
Visión	Funciones mentales
<ol style="list-style-type: none"> Normal. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30. El ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99. Id. Entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior. Id. En el ojo peor con agudeza inferior a 20/200, o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/600 menos. + Añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal. 	<ol style="list-style-type: none"> Normal. Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS). Ligera alteración cognitiva. Moderada alteración cognitiva. Marcada alteración cognitiva. Demencia o síndrome cerebral crónico.

ANEXO 5. ESCALA MODIFICADA DE PASQUIER

GCA - scale for global cortical atrophy



0 1 2 3

Example of the four-step (generalized) Pasquier scale for global cortical atrophy: simplified Pasquier scale.

In mild GCA there is sulcal opening peripherally, moderate GCA is characterized by widening along the length of the sulci, and severe GCA is present when there is gyral thinning.

Pasquier et al. Eur Neurol 1996;36:268-72; Harper L, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:1225-1233.

ANEXO 6. MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL QUALITY OF LIFE (MUSIQOL)

Período temporal: 4 semanas

Formato de respuesta: escala Likert de 6 puntos, donde 1 = 'nunca', 2 = 'raramente/un poco', 3 = 'a veces', 4 = 'mucho', 5 = 'siempre', 6 = 'no aplica'.

Puntuación global: la media de todas las dimensiones conforma el Índice Global de 0 a 100 puntos

Actividades de la vida diaria (AVD, 8 ítems)

1. ¿Ha tenido dificultades para caminar?
2. ¿Ha tenido dificultades en las actividades fuera de casa tales como ir de compras o ir a ver una película?
3. ¿Ha tenido dificultades para desplazarse en su casa?
4. ¿Ha padecido problemas de equilibrio o al caminar?
5. ¿Ha tenido dificultades con las actividades dentro de casa, tales como hacer manualidades, atender las plantas o el jardín?
6. ¿Ha tenido dificultades con las actividades laborales: por ejemplo, integración, interrupción o limitación?
7. ¿Se ha sentido cansado con rapidez?
8. ¿Se ha sentido falta de energía?

Bienestar psicológico (BP, 4 ítems)

9. ¿Se ha sentido ansioso/a?
10. ¿Se ha sentido deprimido/a o melancólico/a?
11. ¿Ha sentido ganas de llorar?
12. ¿Se ha sentido nervioso/a o irritado/a por ciertas cosas o situaciones?

Síntomas (ST, 4 ítems)

13. ¿Ha tenido problemas de pérdida de memoria?
14. ¿Ha tenido dificultades de concentración: por ejemplo, al leer, ver una película, siguiendo una discusión?
15. ¿Ha tenido molestias en la vista: empeoramiento de visión o molestias?
16. ¿Ha tenido sensaciones desagradables: por ejemplo, calor, frío?

Relación con amigos (RA, 3 ítems)

17. ¿Ha hablado con sus amigos/as?
18. ¿Se ha sentido comprendido/a por sus amigos/as?
19. ¿Se ha sentido apoyado/a por sus amigos/as?

Relación con familia (RF, 3 ítems)

20. ¿Ha hablado con su esposo/a, compañero/a o su familia?
21. ¿Se ha sentido comprendido/a por su esposo/a, compañero/a o su familia?
22. ¿Se ha sentido apoyado/a por su esposo/a, compañero/a o su familia?

Vida sentimental y sexual (SSL, 2 ítems)

23. 23. ¿Se ha sentido satisfecho/a con su vida sentimental?
24. 24. ¿Se ha sentido satisfecho/a con su vida sexual?

Afrontamiento (AF, 2 ítems)

25. ¿Se ha sentido amargado/a?
26. ¿Ha sentido que su situación es injusta?

Rechazo (RE, 2 ítems)

27. ¿Se ha sentido avergonzado en público?
28. ¿Se ha sentido molesto/a por las miradas de otras personas?

Relación con el sistema de salud (RSS, 3 ítems)

29. ¿Está usted satisfecho/a con la información acerca de su enfermedad o con el tratamiento dado por el equipo médico (doctores, enfermeras, psicólogos) en el cuidado de su EM?
30. ¿Se ha sentido comprendido/a por el personal sanitario (doctores, enfermeras, psicólogos) en el cuidado de su EM?
31. ¿Se ha sentido satisfecho con los tratamientos que recibe?

ANEXO 7. SYMBOL DIGIT MODALITY TEST (SDMT)

CLAVE

┌	>	┐	÷	+	┌)	÷	┐
1	2	3	4	5	6	7	8	9

┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

┌	>	┐	┐	>	┌	┐	┐	>	÷	┌	┐)
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

┌	┐	+)	┐	┐	┌)	┐	┐	÷	┌	┐	+
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

÷	┌	┐	┐	>	┌	┐	┐	>	+	÷)	┌	>	┌
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

÷	┐)	┌	>	+	┌	┐	┐	┐	+	÷	┐)	┐
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

>	÷	+	┐	┌	>	┌	┐	┐	┐	┐	┐	┐	>	┌
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

┐)	+	÷	┌	+)	┐	┐	┐	┐	┐	┌	┐	>
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

┐	┐	┐	>	┌	┐	┐	>	÷	+	┌	┐	┐)	÷
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Nº total respuestas correctas (90''):

ANEXO 8. MODIFIED FATIGUE IMPACT SCALE (MFIS)

Durante las 4 semanas pasadas, debido a mi fatiga:	Nunca	Raramente	Algunas veces	A menudo	Casi siempre
He estado menos alerta	0	1	2	3	4
Tengo dificultad para mantenerme alerta durante largos periodos de tiempo	0	1	2	3	4
No he podido pensar claramente	0	1	2	3	4
He estado torpe y descoordinado/a	0	1	2	3	4
He estado olvidadizo/a	0	1	2	3	4
He tenido que regular mis actividades físicas	0	1	2	3	4
He estado menos motivado/a para realizar actividades que requieren esfuerzo físico	0	1	2	3	4
He estado menos motivado/a para participar en actividades sociales	0	1	2	3	4
He estado limitado/a en mis habilidades para realizar tareas fuera de casa	0	1	2	3	4
Tengo problemas realizando esfuerzo físico por periodos largos de tiempo	0	1	2	3	4
He tenido dificultad para tomar decisiones	0	1	2	3	4
He estado menos motivado/a para realizar tareas que requieren que piense	0	1	2	3	4
Mis músculos se sienten débiles	0	1	2	3	4
Me he sentido incómodo/a físicamente	0	1	2	3	4
He tenido problemas terminando tareas que requieren que piense	0	1	2	3	4
He tenido dificultad organizando mis pensamientos cuando hago tareas en casa o en el trabajo	0	1	2	3	4
He tenido problemas completando tareas que requieren esfuerzo físico	0	1	2	3	4
Mi pensamiento está más lento	0	1	2	3	4
He tenido problemas concentrándome	0	1	2	3	4
He limitado mis actividades físicas	0	1	2	3	4
He tenido que descansar más frecuentemente o por periodos más largos de tiempo	0	1	2	3	4

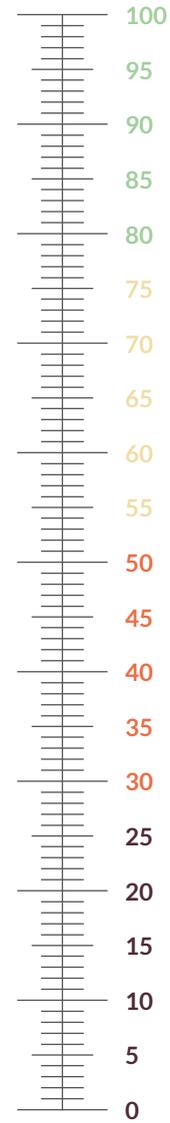
ANEXO 9. ESCALA VISUAL ANALÓGICA DEL CUESTIONARIO EUROQOL-5D (EQ-5D-EVA)

- Nos gustaría conocer lo buena o mala que es su salud HOY.
- La escala está numerada del 0 al 100.
- 100 representa la mejor salud que usted se pueda imaginar. 0 representa la peor salud que usted se pueda imaginar.
- Marque con una X en la escala para indicar cuál es su estado de salud HOY.
- Ahora, en la casilla que encontrará a continuación escriba el número que ha marcado en la escala

SU SALUD HOY =

Spanish (Spain) v.20 2009 EuroGol Group. EQ-5DTM is a trade mark of the EuroGol Group

La mejor salud que usted se pueda imaginar



La peor salud que usted se pueda imaginar

BIBLIOGRAFÍA

1. Río J, Montalbán X. Descripción actual de la esclerosis múltiple. *Medicina Clínica*. 2014;143:3-6.
2. *National Multiple Sclerosis Society. Types of EM*. <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>. Accessed 06/10/2021.
3. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752-759.
4. *Federación Internacional de Esclerosis Múltiple. Atlas de EM, 3ª Edición*. 2020.
5. Esclerosis Múltiple España. <https://esclerosismultiple.com/esclerosis-multiple/que-es-la-esclerosis-multiple/>. Accessed 26/10/2021.
6. Perez-Carmona N, Fernandez-Jover E, Sempere AP. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Rev Neurol*. 2019;69(1):32-38.
7. Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, Pérez-San-Gregorio M. Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ Open*. 2020;10(11):e041249.
8. Izquierdo Ayuso G. Esclerosis múltiple: impacto socioeconómico y en la calidad de vida de los pacientes. *Medicina Clínica*. 2014;143:7-12.
9. Fernández O, Calleja-Hernández MA, Meca-Lallana J, Oreja-Guevara C, Polanco A, Pérez-Alcántara F. Estimate of the cost of multiple sclerosis in Spain by literature review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017;17(4):321-333.
10. Paz-Zulueta M, Paras-Bravo P, Cantarero-Prieto D, Blazquez-Fernandez C, Oterino-Duran A. A literature review of cost-of-illness studies on the economic burden of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43:102162.

11. Oreja-Guevara C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Spain. *Mult Scler*. 2017;23(2_suppl):166-178.
12. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*. 2017;389(10076):1347-1356.
13. FDA. *Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Guidance*. 2009. Accessed.
14. Riazi A. Patient-reported Outcome Measures in Multiple Sclerosis. *Int MS J*. 2006;13(3):92-99.
15. D'Amico E, Haase R, Ziemssen T. Review: Patient-reported outcomes in multiple sclerosis care. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;33:61-66.
16. Nowinski CJ, Miller DM, Cella D. Evolution of Patient-Reported Outcomes and Their Role in Multiple Sclerosis Clinical Trials. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):934-944.
17. Trojano M, Tintore M, Montalban X, et al. Treatment decisions in multiple sclerosis - insights from real-world observational studies. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(2):105-118.
18. Rudick RA, Miller DM. Health-related quality of life in multiple sclerosis: current evidence, measurement and effects of disease severity and treatment. *CNS Drugs*. 2008;22(10):827-839.
19. Khurana V, Sharma H, Afroz N, Callan A, Medin J. Patient-reported outcomes in multiple sclerosis: a systematic comparison of available measures. *Eur J Neurol*. 2017;24(9):1099-1107.
20. D'Amico E, Leone C, Patti F. Disability may influence patient willingness to participate in decision making on first-line therapy in multiple sclerosis. *Funct Neurol*. 2016;31(1):21-23.
21. International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM). <https://www.ichom.org/standard-sets/>. Accessed 26/10/2021.
22. Foro de la OMS sobre la Estandarización y la Interoperabilidad de los Datos Sanitarios. [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/INTOR/OMS-estandareseinteroperabilidad%20\(2\).pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/INTOR/OMS-estandareseinteroperabilidad%20(2).pdf). Accessed 28/11/2022.

23. Blade J, Calleja M, Lahuerta JJ, Poveda JL, de Paz HD, Lizán L. Defining a set of standardised outcome measures for newly diagnosed patients with multiple myeloma using the Delphi consensus method: the IMPORTA project. *BMJ Open*. 2018;8(2):e018850.
24. Escudero-Vilaplana V, Calles A, Collado-Borrell R, et al. Standardizing Health Outcomes for Lung Cancer. Adaptation of the International Consortium for Health Outcomes Measurement Set to the Spanish Setting. *Front Oncol*. 2020;10:1645.
25. Arrazubi V, Cajaraville G, Cantero D, et al. Defining a Standard Set of Health Outcomes for Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in Spain. *Front Oncol*. 2021;11:747520.
26. Arora J, Haj M. *Implementing ICHOM'S standard sets of outcomes: cleft lip and palate at Erasmus University Medical Centre in the Netherlands*. London; 2016.
27. Ackerman IN, Cavka B, Lippa J, Bucknill A. The feasibility of implementing the ICHOM Standard Set for Hip and Knee Osteoarthritis: a mixed-methods evaluation in public and private hospital settings. *J Patient Rep Outcomes*. 2017;2:32.
28. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochra. 2011.
29. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019;93(13):584-594.
30. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(17):777-788.
31. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. *ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis*. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120.
32. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. AIAQS y Cemcat, coordinadores. *Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple [versión rápida]*. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012.

33. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. AIAQS y FEM/Cemcat, coordinadores. Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple: Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012.
34. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología: Sociedad Española de Neurología; 2014.
35. Rovira A, Tintoré M, Alvarez-Cermeño JC, Izquierdo G, Prieto JM. Recomendaciones para la utilización e interpretación de los estudios de resonancia magnética en la esclerosis múltiple. *Neurologia*. 2010;25(4):248-265.
36. *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). In:2015.*
37. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
38. Gallagher M, Hares T, Spencer J, Bradshaw C, Webb I. The nominal group technique: a research tool for general practice? *Fam Pract*. 1993;10(1):76-81.
39. Moore C. *Applied social research methods series. Group techniques for idea building. Sage Publ. Thousand Oaks, CA; 1987.*
40. Tsang HHL, Cheung JPY, Wong CKH, Cheung PWH, Lau CS, Chung HY. Psychometric validation of the EuroQoL 5-dimension (EQ-5D) questionnaire in patients with spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):41.
41. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *Med Clin (Barc)*. 1999;112 Suppl 1:79-85.
42. Simeoni M, Auquier P, Fernandez O, et al. Validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire. *Mult Scler*. 2008;14(2):219-230.
43. Fernández O, Fernández V, Baumstarck-Barrau K, et al. Validation of the spanish version of the Multiple Sclerosis International Quality of Life (Musiqol) questionnaire. *BMC Neurol*. 2011;11:127.

44. Vollmer T, Signorovitch J, Huynh L, et al. The natural history of brain volume loss among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2015;357(1-2):8-18.
45. Uher T, Krasensky J, Malpas C, et al. Evolution of Brain Volume Loss Rates in Early Stages of Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(3).
46. Sastre-Garriga J, Pareto D, Rovira À. Brain Atrophy in Multiple Sclerosis: Clinical Relevance and Technical Aspects. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017;27(2):289-300.
47. Marciniwicz E, Podgórski P, Szaśiadek M, Bladowska J. The role of MR volumetry in brain atrophy assessment in multiple sclerosis: A review of the literature. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(7):989-999.
48. Carcelén-Gadea M, Quintanilla-Bordás C, Gracia-García A, et al. Functional and structural changes in the visual pathway in multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2019;9(12):e01467.
49. Vidal-Jordana A, Rovira A, Arrambide G, et al. Optic Nerve Topography in Multiple Sclerosis Diagnosis: The Utility of Visual Evoked Potentials. *Neurology*. 2021;96(4):e482-e490.
50. Meca-Lallana V, Rodríguez-Antigüedad A, Llana MA, Meca-Lallana JE. Determinación plasmática de neurofilamentos como biomarcador en la esclerosis múltiple. Conclusiones del Foro EMotion. *Rev Neurol*. 2021;73(3):101-110.
51. Domingues RB, Fernandes GBP, Leite F, Senne C. Neurofilament light chain in the assessment of patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(6):436-441.
52. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173.
53. Maysam EN, Eid C, Khoury SJ, Hannoun S. "No evidence of disease activity": Is it an aspirational therapeutic goal in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2020;40:101935.

PROYECTO AVALADO POR:



Declaración de interés científico sanitario



ONC-EP-xxxxxxxxxxxxxxxx

