



Aplicación de la escala BARS en niños con ataxia en un centro de rehabilitación infantil en Chiapas

Flor Guadalupe Perdomo-Rebollo,^a
Anke Paula Ingrid Kleinert-Altamirano^a

Administering BARS in children with ataxia in a children rehabilitation center in Chiapas, Mexico

Background: Ataxias are an heterogeneous group of diseases with different etiologies. Scales are used to understand better its natural history and evaluate properly drug efficacy in clinical trials. SARA and ICARS scales have been the most studied and validated so far. BARS scale is based on a modified form of the ICARS scale and is valid, reliable and sufficiently fast for clinical purposes.

Methods: Cross-sectional, descriptive and correlational study. Kruskal-Wallis test was used. We administered BARS to children from 4 to 18 years of age, with ataxic syndrome, without cognitive impairment, in active status, from February, 2007 to September, 2014, at the CRIT (Centro de Rehabilitación Infantil Teletón) from Chiapas, Mexico.

Results: 14 children were included. The main BARS score was 17.9/30; 4H syndrome with the worst score was 27.6/30; ataxia telangiectasia 15.6/30; ataxic cerebral palsy 12/30; and others 16.1/30. Kruskal-Wallis test did not show a significant statistically difference when comparing the etiology with BARS score ($p = 0.068$).

Conclusions: BARS items were an easy way to assess ataxic clinic in children; worse condition was found in neurodegenerative ataxias and better results in ataxic cerebral palsy.

Introducción: las ataxias son enfermedades con diferentes etiologías. Las escalas son usadas para entender mejor la historia natural de la enfermedad y evaluar la eficacia de los tratamientos en ensayos clínicos. Las escalas SARA e ICARS han sido las mejor validadas hasta el momento. La escala BARS se basa en una modificación de ICARS y es válida, confiable y suficientemente rápida para propósitos clínicos.

Métodos: estudio transversal, descriptivo y correlacional, en el que se empleó la prueba de Kruskal-Wallis. Se aplicó la escala BARS a niños de 4 a 18 años, con ataxia sin deterioro cognitivo, en estado activo, de febrero 2007 a septiembre 2014 en el CRIT de Chiapas, México.

Resultados: se incluyeron 14 niños. El promedio de BARS fue 17.9/30; el síndrome de 4H con el peor promedio fue de 27.6/30; la ataxia telangiectasia 15.6/30; la parálisis cerebral atáxica 12/30, y otras etiologías 16.1/30. La prueba Kruskal-Wallis no mostró diferencia significativa cuando se comparó la etiología con BARS ($p = 0.068$).

Conclusiones: los ítems de la escala BARS son una manera rápida de evaluar clínica de ataxia en niños; los peores puntajes fueron encontrados en enfermedades neurodegenerativas y los mejores en parálisis cerebral atáxica.

Keywords

Ataxia
Scales
Rehabilitation

Palabras clave

Ataxia
Escalas
Rehabilitación

^aCentro de Rehabilitación Infantil Teletón, Chiapas, México

Comunicación con: Flor Guadalupe Perdomo-Rebollo
Correo electrónico: flor_per25@hotmail.com

Las ataxias infantiles son trastornos neurológicos del movimiento que incluyen un grupo heterogéneo de enfermedades de diversas causas, y cuyas formas son genéticas y no genéticas: pueden ser malformaciones o ser adquiridas, degenerativas-hereditarias, metabólicas, neoplásicas, medicamentosas, infecciosas y de otros tipos. La prevalencia aproximada es de 5.3 por cada 100 mil habitantes. El abordaje diagnóstico requiere interrogatorio adecuado, historia clínica y genética, examen oftalmológico, realización de exámenes paraclínicos como resonancia magnética, neuroconducción y electromiografía, así como realización de estudios de laboratorios especiales, tales como alfafetoproteína, deficiencias vitamínicas, perfil de lípidos y hormonal, y otros más sofisticados que evalúan metabopatías.^{1,2,3} Hay muchas razones que explican la falta de tratamientos en las ataxias cerebelosas y una de las más importantes es que es relativamente poco frecuente entre la población; otras incluyen el descubrimiento reciente de algunas mutaciones, el desconocimiento acerca de los mecanismos patogénicos y el relativo y reciente desarrollo de escalas validadas y estandarizadas para entender mejor la historia natural de las ataxias y evaluar, entonces, y de manera apropiada, la eficacia de medicamentos en estudios clínicos. Es por ello que la mayoría de las ataxias (esporádicas o congénitas) aún no cuentan con tratamientos farmacológicos efectivos y los pacientes enfrentan el inevitable curso degenerativo de la enfermedad.⁴ Las escalas para ataxia y no ataxia (esto es, enfermedades neurodegenerativas en cuyas manifestaciones hay daño cerebeloso pero en las que la ataxia no es el primer dato clínico) darán probablemente una mejor idea de la discapacidad global en estudios clínicos a largo plazo, así como en estudios de historia natural. Hasta la fecha, no existe una clara ventaja entre cada una de las escalas. Sin embargo, algunos autores, como el grupo de la RIVERMOV, recomiendan la evaluación y medición específica de la marcha, dado que la ataxia de la marcha es la primera manifestación significativa que tienen en su mayoría los pacientes con ataxia, y es el apartado más comentado en las mejores escalas usadas en algunas formas de ataxia específica.⁴ Las escalas cuantitativas para ataxia serán necesarias para acelerar la evidencia de estudios clínicos fase II, de estudios enfocados a las fases tempranas e iniciales de las enfermedades y para objetivos secundarios en estudios clínicos fase III. Para seguimiento clínico, las escalas semicuantitativas para ataxia ofrecen la mejor herramienta para su evaluación. SARA e ICARS han sido las escalas más estudiadas y validadas hasta el momento y su fiabilidad sustenta su uso.⁴ Por otro lado, la mejora clínica a través de terapias, rehabilitación y su seguimiento puede ser medida por escalas.

Por lo tanto el uso de escalas para la evaluación de la ataxia, en la clínica diaria, así como en la de investigación de medicamentos y terapias, hace necesaria la selección de las mejores en términos de practicidad pero también de objetividad.⁵ A la fecha contamos con las siguientes escalas clínicas: escalas semicuantitativas para ataxia (como ICARS, SARA, MICARS y BARS), escalas semicuantitativas para ataxia y no ataxia (como UMSARS, FARS y NESSCA), escalas semicuantitativas para no ataxia (como INAS), escalas cuantitativas para ataxia (como CATSYS 2000, AFCS, CCFS y CCFSw, y SCAFI) y la escala de autoevaluación de ataxia FAIS 4.^{4,6,7,8,9} De manera global, varios autores han validado ICARS en pacientes con ataxias de distintas etiologías. Storey *et al.* comprobaron la alta fiabilidad interobservador y la sensibilidad de la escala desde casos muy leves hasta muy severos y en su muestra incluyeron pacientes con ataxia espino-cerebelosa tipo 1 y 2, ataxia de Friedreich y controles.¹⁰ Sin embargo, llama la atención lo documentado por Schmitz-Hübsch *et al.* en un estudio de fiabilidad y validez de la ICARS en pacientes con ataxias espino-cerebelosas, en el que, si bien encontraron validez de la prueba, el análisis reveló que la escala es redundante y hasta repetitiva en muchos ítems, lo cual da un número considerable de puntajes contradictorios; para esto en estudios clínicos sugieren no analizar la ataxia por subescalas, sino de manera global.¹¹ Sin embargo, no existe una escala específica para su uso en niños; cuando mucho la FARS, que se usa para pacientes con ataxia de Friedreich, que es una ataxia congénita autosómica recesiva de inicio en edad pediátrica. Pero fuera de ello, para evaluar el curso clínico del niño atáxico se utilizan las mismas escalas que para los adultos. Como se dijo, la ataxia de Friedreich, la ataxia hereditaria más frecuente, se puede valorar actualmente mediante la aplicación de las tres escalas: FARS, ICARS y SARA, si bien la primera es la escala más específica para la medición clínica de la enfermedad y de su progresión.¹² Cano *et al.* recomendaron en su estudio utilizar el puntaje total de la escala ICARS para fines de medición clínica y no por subgrupos, lo que no sucede con la FARS. Por otro lado, Bürk *et al.* recomendaron el uso de SARA para estudios clínicos en ataxia de Friedreich, dada su mayor practicidad y fiabilidad interobservador. Hay que recordar que esta escala fue estructurada para ataxias de herencia dominante y que son primariamente de tipo cerebelosa, a diferencia de la AF que es una ataxia de componente aferente y de herencia recesiva.^{13,14} Cabe recalcar que muy acertadamente Sival *et al.* sugirieron en su estudio no confundir la debilidad con ataxia en un grupo de pacientes con ataxia de Friedreich, dado que son parámetros asociados y la primera interfiere con la segunda; para tal fin usaron la *densidad por ultrasono-*

nido de músculo (MUD, por su siglas en inglés). En niños con esta patología, la ataxia puede ser confundida con debilidad, y evaluaciones longitudinales no necesariamente indicarán mayor afectación de la coordinación.¹⁵ Diversos estudios han puesto de manifiesto la confiabilidad de la FARS (*Friedreich Ataxia Rating Scale*). Lynch *et al.* encontraron que el puntaje total de la escala y otras mediciones clínicas de marcha, agilidad y agudeza visual en bajo contraste se correlacionaron de manera significativa con discapacidad, actividades de la vida diaria y duración de la enfermedad. Incluso en un modelo de regresión lineal dichos parámetros fueron predictivos por edad y repeticiones de GAA cortas.¹⁶ Fahay *et al.* concluyeron que la FARS es la mejor escala para usarse en estudios clínicos, dado que detecta cambios mínimos en el tiempo y requiere menos participares para demostrar el mismo efecto de intervención (terapia médica, terapia física, etcétera).^{17,18} La escala ICARS tiene una versión abreviada, el BARS (del inglés *Brief Ataxia Rating Scale*), la cual pretende ser una forma rápida y acuciosa para evaluar a los pacientes considerando el diseño incómodo que para la práctica clínica diaria tienen la mayoría de las escalas. En el estudio que comparó BARS con MICARS y SARA la *Brief Ataxia Rating Scale* tuvo un alfa de Cronbach y una fiabilidad interobservador alta, por lo que se llegó a la conclusión de que su aplicación es válida y fiable, además de rápida para propósitos clínicos.¹⁹ Recientemente se compararon escalas en niños sanos al valorar la fiabilidad y los posibles efectos dependientes de la edad y el género. Se concluyó que las escalas semicuantitativas más comunes como ICARS, SARA y BARS tenían fiabilidad entre ellas, pero sugirieron incluir interpretaciones edad-dependiente en niños hasta los 12 años.²⁰ La escala BARS como herramienta nueva ya tiene estudios con población pediátrica. Hartley *et al.* validaron dos escalas para ataxia en niños con tumores de fosa posterior: SARA, BARS y, además, el dominio de movilidad del PEDI (*Pediatric Evaluation of Disability Index*). Ambas escalas mostraron una fuerte correlación negativa, en la que a mayor puntaje en las escalas de ataxia menor puntaje en el apartado de movilidad del PEDI. Incluso la única diferencia es a favor de la BARS, con un tiempo menor de aplicación de 2.7 minutos frente a 4.5 minutos con SARA.^{21,22} Por último, además de la amplia variedad de escalas clínicas con sus puntos a favor y en contra, hay que considerar las escalas de calidad de vida como un punto pivote de la evaluación integral de los pacientes. Si bien hay varias, tampoco se han estandarizado ni validado por patologías y suponen otro reto en investigación de las ataxias infantiles; hasta este momento, la PedsQL es la batería más completa para aproximarse a la calidad de vida en niños con diversas patologías.^{23,24,25}

Justificación

En un aproximado, las ataxias constituyen el 1.4% de ingreso en la Clínica de Enfermedades Genéticas y Congénitas, esto si se considera también la Clínica de Lesión Cerebral (por los casos de parálisis cerebral atáxica) del Centro de Rehabilitación Infantil (CRIT) de Chiapas. Actualmente la evaluación clínica de estos pacientes, así como el seguimiento de las intervenciones terapéuticas seriadas, se realiza mediante la aplicación de escalas validadas mundialmente. De estas, las más utilizadas son la ICARS y SARA, así como la recientemente propuesta y modificada de la ICARS, escala BARS. Al ser las ataxias un padecimiento poco estudiado de manera general, y más aún en la edad pediátrica, no contar con estudios de este tipo en el CRIT y tener una población creciente de niños con ataxia en el mismo hace relevante que se lleven a cabo estudios de investigación en este rubro. Por lo tanto, el presente trabajo pretende documentar la evaluación clínica de estos pacientes mediante una escala especial para ellos y fincar el inicio en la investigación de esta patología.

Así, el objetivo fue evaluar mediante la escala BARS la condición clínica de niños con ataxia en el CRIT-Chiapas; conocer la etiología subyacente, y correlacionar la etiología con el puntaje final obtenido de la escala.

Métodos

Estudio transversal, observacional, prospectivo, descriptivo y analítico. Se hizo una exploración clínica, se aplicó la escala BARS y se llevó a cabo una revisión del expediente clínico de los pacientes con diagnóstico de ataxia, de 4 a 18 años de edad, sin deterioro cognitivo y en status de Activo de febrero de 2007 a septiembre de 2014 en el CRIT-Chiapas. Se realizó análisis mediante estadística descriptiva y correlacional mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

Resultados

Se identificaron 25 pacientes con diagnóstico de ataxia; se incluyeron 14 pacientes para el estudio y se descartaron 11 casos: una paciente que falleció y dos hermanas que fueron dadas de baja antes de la aplicación de la escala (las tres pacientes con diagnóstico de ataxia-telangiectasia y originarias del estado de Tabasco); los restantes ocho pacientes se descartaron por compromiso cognitivo que impidió la realización de las pruebas que incluía la escala. La distribución por género fue prácticamente homogénea, pues 57% fueron mujeres (ocho pacientes) y 43% hombres (seis

pacientes). La media de edad fue 12.2 años, con un rango de 4 años a 18 años 4 meses. La edad media de inicio de síntomas 2.2 años, con un rango de 1-6 años. La regionalización de los pacientes mostró el 21.4% (3) en la Región Istmo-Costa, 21.4% (3) en la Región Meseta-Comiteca-Tropical, 21.4% (3) en la Región Metropolitana, 14.3% (2) en la Región Soconusco, 14.3% (2) en la Región Norte y 7.2% (1) en la Región Frailesca. La etiología fue en el 21.4% (3) debido a ataxia-teleangiectasia, 21.4% (3) al síndrome de 4H (hipomielinización central, hipodoncia e hipogonadismo-hipogonadotrópico), 14.3% (2) por parálisis cerebral; y el 42.9% (6) fue clasificado en el grupo de otras causas, ya que aún se encuentran en protocolo de estudio y no se tiene definida la etiología. El puntaje de la escala BARS (0-30 puntos, en el que a mayor puntaje mayor deterioro clínico y el cual fue explorado en cinco rubros: marcha, prueba talón-rodilla, prueba dedo-nariz, lenguaje y movimientos oculares) arrojó una media de 17.9 puntos, con un rango de 6 a 29 puntos. La media de la escala BARS en el grupo de síndrome de 4H fue de 27.6 puntos (rango 26-29), en el grupo de ataxia-teleangiectasia fue de 15.6 puntos (rango 12-18), en el grupo de parálisis cerebral de 12 puntos (rango 7-17) y en el grupo de otras causas fue de 16.1 puntos (rango 6-23). La prueba de Kruskal-Wallis que comparó la etiología con el puntaje total de BARS arrojó una $p = 0.068$, que no tuvo significación estadística ($p < 0.05$.)

Conclusiones

El presente estudio representa el primero realizado en población pediátrica y en este grupo de trastornos neurológicos del movimiento en el estado de Chiapas. Al ser un centro de atención de niños con discapacidad motora y requerimientos de rehabilitación, el CRIT constituye un lugar de concentración de patologías neurológicas poco comunes en edad pediátrica, de las cuales un grupo está constituido por las ataxias. Debido a la exclusión de pacientes por las causas ya explicadas, el 100% de la población estudiada fue chiapaneca y se localizó en la franja central del estado. La distribución por sexo fue bastante homogénea, pero predominaron las niñas. Respecto a la edad, la media fue de 12.2 años, con un rango de 4 años hasta 18 años 4 meses, esto si tomamos en cuenta que en el CRIT la edad máxima para atención, así como la edad para su egreso ronda los 18 años. Cabe señalar que la edad mínima fue de 4 años debido a la capacidad del niño

para seguir las instrucciones y realizar las fases de la prueba BARS. Las causas más frecuentes se debieron a ataxia-teleangiectasia y síndrome de 4H. El grado de severidad clínica evaluado mediante la escala BARS fue mayor para los portadores de ataxias heredodegenerativas: en primer lugar, portadores del síndrome de 4H y en segundo lugar pacientes con ataxia-teleangiectasia. Por otro lado, en los niños con ataxia-teleangiectasia, el mayor compromiso fue a nivel del lenguaje, con marcada disartria escándida y dificultad en la comunicación verbal, pero con compromiso moderado en marcha y coordinación de extremidades, lo cual les confiere cierta independencia funcional. Los niños con parálisis cerebral atáxica incluidos fueron los que mostraron capacidad cognitiva para realizar las pruebas, pues como se comentó, se excluyeron seis pacientes por deterioro en dicho nivel. El cuarto grupo, el de otras causas, fue el segundo con mayor puntaje en la escala. Cabe recalcar que este grupo, aunque de etiología aún no concreta, representó la mayor parte de la muestra con 42.9%. De forma global en este grupo de pacientes, el mayor compromiso clínico fue a nivel de los movimientos oculares.

La causa prevalente en el estudio fue ataxia-teleangiectasia y síndrome de 4H, aunque tres de las pacientes excluidas tenían diagnóstico de ataxia-teleangiectasia y esto nos da una idea de la mayor incidencia que esta patología tiene en niños. Por otro lado, hay que recalcar que el diagnóstico del síndrome de 4H, una leucodistrofia poco pensada, fue una reconsideración hecha en niños que tenían otras sospechas diagnósticas. En nuestro estudio solo hubo una niña con edad de cuatro años con quien no hubo problemas para la aplicación de la escala y por lo que se quedó en la muestra del estudio. Debido a que nuestra población estudiada fue pequeña no se encontró un resultado de p significativo (< 0.05) en el análisis de Kruskal-Wallis, pero sí cercano a este, $p = 0.068$, lo cual de alguna manera nos muestra que la etiología sí afecta el resultado total de la escala y con ello muestra el grado de deterioro clínico. Consideramos que el continuar captando pacientes permitirá en un futuro poder realizar estas estimaciones y correlaciones, para que los resultados sean de significación estadística.

Declaración de conflicto de interés: las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2010;9:94-104.
2. Martínez-González MJ, Martínez-González S, García-Ribes A, Mintegi-Raso S, Benito-Fernández J, Prats-Viñas JM. Ataxia de aparición aguda en la infancia: etiología, tratamiento y seguimiento. *Rev Neurol.* 2006;42(6):321-4.
3. Eirís-Puñal J, Gómez-Lado C, Castro-Gago M. Ataxias congénitas no progresivas. *Rev Neurol.* 2006;43(10):621-9.
4. Saute JA, Donis KC, Serrano-Munuera C, Genis D, Ramirez LT, Mazzetti P, et al.; Iberoamerican Multidisciplinary Network for the Study of Movement Disorders (RIBERMOV) Study Group. Ataxia rating scales: psychometric profiles, natural history and their application in clinical trials. Iberoamerican Multidisciplinary Network for the Study of Movement Disorders (RIBERMOV) Study Group. *Cerebellum* 2012;11(2):488-504.
5. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci.* 1997 Feb 12;145(2):205-11.
6. D'Abreu A, Franca Jr M, Lopes-Cendes I, Cendes F. The international cooperative ataxia rating scale in Machado-Joseph disease. Comparison with the unified multiple system atrophy rating scale. *Mov Disord.* 2007;22:1976-9.
7. Braga-Neto P, Godeiro-Junior C, Dutra LA, Pedrosa JL, Barsottini OG. Translation and validation into Brazilian version of the Scale of the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(2):228-30.
8. Weyer A, Abele M, Schmitz-Hübsch T, Schoch B, Frings M, Timmann D, et al. Reliability and validity of the scale for the assessment and rating of ataxia: a study in 64 ataxia patients. *Mov Disord.* 2007;22:1633-7.
9. Assadi M, Leone P, Veloski JJ, Schwartzman RJ, Janson CG, Campellone JV. Validating an ataxia functional composite scale in Spinocerebellar ataxia. *J Neurol Sci.* 2008;268(1-2):136-9.
10. Storey E, Tuck K, Hester R, Hughes A, Churchyard A. Inter-rater reliability of the International Cooperative Ataxia Rating Scale. *Mov Disord.* 2004;19:190-2.
11. Schmitz-Hübsch T, Tezenas-du Montcel S, Baliko L, Boesch S, Bonato S, Fancellu R, et al. Reliability and validity of the International Cooperative Ataxia Rating Scale: a study in 156 spinocerebellar ataxia patients. *Mov Disord.* 2006;21:699-704.
12. Bürk K, Schulz SR, Schulz JB. Monitoring progression in Friedreich ataxia: the use of clinical scales. *J Neurochem.* 2013; 126 Suppl 1:118-24.
13. Cano SJ, Hobart JC, Hart PE, Korlipara LV, Schapira AH, Cooper JM. International cooperative ataxia rating scale: appropriate for studies of Friedreich's ataxia? *Mov Disord.* 2005;20(12):1585-91.
14. Bürk K, Mälzig U, Wolf S, Heck S, Dimitriadis K, Schmitz-Hübsch T, et al. Comparison of three clinical rating scales in Friedreich ataxia. *Mov Disord.* 2009;24(12):779-84.
15. Lynch DR, Farmer JM, Tsou AY, Perlman S, Subramony SH, Gomez CM, et al. Measuring Friedreich ataxia: complementary features of examination and performance measures. *Neurology.* 2006;66(11):1711-6.
16. Fahey MC, Corben L, Collins V, Churchvard AJ, Delatycki MB. How is disease progress in Friedreich's ataxia best measured? A study of four rating scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(4):411-3.
17. Corben LA, Tai G, Wilson C, Collins V, Churchvard AJ, Delatycki MB. A comparison of three measures of upper limb function in Friedreich ataxia. *J Neurol.* 2010;257(4):518-23.
18. Sival DA, Pouwels ME, Van Brederode A, Maurits NM, Verschuuren-Bemelmans CC, Brunt ER, et al. In children with Friedreich ataxia, muscle and ataxia parameters are associated. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(6):529-34.
19. Schmahmann JD, Gardner R, MacMore J. Development of a Brief Ataxia Rating Scale (BARS) Based on a Modified Form of the ICARS. *Mov Disord.* 2009;24(12):1820-8.
20. Bransdman R, Spits AH, Kuipert MJ. Ataxia rating scales are age-dependent in healthy Children. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(6):556-63.
21. Hartley H, Pizer B, Lane S, Sneade C, Pratt R, Bishop A, et al. Inter-rater reliability and validity of two ataxia rating scales in children with brain tumours. *Childs Nerv Syst.* 2015;31(5):693-7.
22. Walker D, Thomas SA, Talbot EJ, Bennett EJ, Starza-Smith A, Da Silva SL. Cerebellar mutism: the rehabilitation challenge in pediatric neuro-oncology: case studies. *J Pediatr Rehabil Med.* 2014;7(4):333-40.
23. Riazi A, Cano SJ, Cooper JM, Bradley JL, Schapira AH, Hobart JC. Coordinating outcomes measurement in ataxia research: do some widely used generic rating scales tick the boxes? *Mov Disord.* 2006;21(9):1396-403.
24. Paulsen EK, Friedman LS, Myers LM, Lynch DR. Health-related quality of life in children with Friedreich ataxia. *Pediatr Neurol.* 2010;42(5):335-7.
25. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care.* 2001;39(8):800-12.