

## Esclerosis múltiple y fatiga

### *Multiple sclerosis and fatigue*

P. de Castro, A. Abad, E. Bárcena, A. Rotger, J. Iriarte

#### RESUMEN

La fatiga es un síntoma frecuente en la esclerosis múltiple, conocido desde las primeras descripciones de la enfermedad, y al que en los últimos años se le viene dedicando un especial interés por la gran influencia que tiene en la calidad de vida de los enfermos. La fatiga de la esclerosis múltiple tiene características clínicas que la diferencian de la fatiga de otras enfermedades sistémicas. A la vez es muy variable entre los pacientes pudiendo distinguirse con claridad entre tres tipos: astenia, fatigabilidad y empeoramiento de síntomas con el ejercicio. Las bases fisiopatológicas no están totalmente establecidas, pero hay datos a favor de que la astenia está relacionada con inmunoactivación y evidencia de la relación de la fatigabilidad con alteraciones de la vía piramidal. Otro punto de interés en el estudio de la fatiga es cómo objetivarla y cuantificarla así como las técnicas neurofisiológicas para su valoración y las escalas de medición más utilizadas. Se exponen también los principales ensayos terapéuticos y la relativa eficacia de la aminopiridina y amantadina para aliviarla.

**Palabras clave:** Fatiga. Esclerosis múltiple. Astenia. Fatigabilidad.

#### ABSTRACT

Fatigue is a frequent symptom in multiple sclerosis, known since the first descriptions of the disease, and it has been the object of special interest in recent years due to the great influence it has on the quality of life of those suffering from the disease. The fatigue of multiple sclerosis has clinical characteristics that differentiate it from the fatigue of other systemic diseases. At the same time, it is highly variable between patients and a clear distinction can be made between three types: astenia, fatigability and the worsening of symptoms with exercise. The physiopathological bases are not fully established, but there is data indicating that astenia is related to immunoactivation and evidence of the relation of fatigability to alterations of the pyramidal tract. Another point of interest in the study of fatigue is how to objectivise and quantify it, as well as the neurophysiological techniques for its evaluation and the measurement scales most frequently employed. The paper also sets out the principal therapeutic tests and considers the relative efficacy of aminopyridine and amantadine in alleviating it.

**Key words:** Fatigue. Multiple sclerosis. Astenia. Fatigability.

*ANALES Sis San Navarra 2000; 23 (3): 441-450.*

Departamento de Neurología. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona

Aceptado para su publicación el 4 de agosto de 2000.

#### Correspondencia

Purificación de Castro  
Departamento de Neurología  
Clínica Universitaria  
Universidad de Navarra  
Pío XII, 36  
31008 Pamplona  
Navarra, SPAIN  
Fax 34-48-172294  
E-mail: pdecastro@unav.es

## INTRODUCCIÓN

Aunque en la actualidad la fatiga es reconocida como uno de los síntomas más frecuentes en la esclerosis múltiple (EM), la padecen entre el 75 y 95% de los pacientes<sup>1,2</sup>, todavía son escasos los trabajos sobre el tema. Su impacto sobre la calidad de vida es alto<sup>3,4</sup>. Aproximadamente en un 20% de los pacientes es uno de los principales factores de incapacidad. Su intensidad provoca limitaciones en la vida laboral y social, y en muchas ocasiones implica la necesidad de ayuda para las labores cotidianas. La fatiga se cita en ocasiones como un síntoma prodrómico inespecífico. En otras, también se ha descrito como un síntoma peculiar que puede y debe ser diferenciado clínicamente de la fatiga natural o de la fatiga patológica que acompaña a otras enfermedades y a alteraciones de la marcha en las que se requiere más esfuerzo, como son la espasticidad, ataxia o paresias<sup>5,6</sup>. Se afirma que puede dudarse del diagnóstico de esclerosis múltiple, si este síntoma no está presente.

## CARACTERÍSTICAS DE LA FATIGA EN LA EM

Los pacientes con esclerosis múltiple refieren de modo muy variable su cansancio<sup>7,8</sup>, cada paciente vivirá y sentirá la fatiga de modo distinto a lo largo de su vida, con variaciones incluso dentro del mismo día. Es un síntoma fluctuante, independiente muchas veces de factores externos. Los pacientes con EM pueden tener episodios de fatiga aguda coincidiendo con brotes o enfermedades intercurrentes (infecciones virales o bacterianas, cambios de temperatura o en el tiempo atmosférico)<sup>9</sup>. Además, existe en muchos o en los mismos pacientes incluso, fatiga crónica, es decir, sensación de fatiga durante más del 50% del tiempo durante al menos seis semanas, limitando las actividades o disminuyendo la calidad de vida. No hay acuerdo sobre el predominio con respecto a las horas del día. El ejercicio y la elevación de la temperatura son factores agravantes de la fatiga, y de otros síntomas de la enfermedad. De hecho el test del baño caliente se ha usado como prueba diagnóstica. Sin embargo,

hay un porcentaje de pacientes con fatiga que no sufren el fenómeno de Uhthoff.

Krupp describe la fatiga en sujetos sanos y en pacientes con esclerosis múltiple y concluye tras usar un cuestionario sobre las cualidades, producción y gravedad de la fatiga, que este síntoma aparece con entidad propia en los pacientes con esclerosis múltiple, y que no corresponde a la sensación de fatiga normal de los sujetos<sup>10</sup>. En el mismo trabajo indica cualidades de la fatiga típica de la esclerosis múltiple que la diferencian de la fatiga de otras enfermedades; estas cualidades serían el empeoramiento con la elevación de temperaturas, la mejoría con temperaturas bajas, y el agravamiento de otros síntomas.

La amplia variabilidad en la descripción ha llevado a plantear si el síntoma fatiga es único o incluye distintos tipos, con diferente fisiopatología. Sin embargo, las publicaciones sobre el síntoma fatiga no tienen en cuenta estas posibles variedades, por lo que resulta difícil comparar los resultados. Este fue el motivo por el que en la Unidad de Esclerosis Múltiple de la Clínica Universitaria de Navarra, se realizó un estudio aplicando un cuestionario de 34 preguntas a 100 pacientes con esclerosis múltiple, intentando precisar estas quejas. Se concluyó que la fatiga podía clasificarse adecuadamente en alguno de estos tres tipos: sensación de cansancio en reposo, a la que se llamó astenia, sensación de cansancio tras la realización de un ejercicio, que fue denominada fatigabilidad, y empeoramiento de síntomas de la enfermedad con el ejercicio<sup>11</sup>.

## EVALUACIÓN DE LA FATIGA. ESCALAS

La evaluación de la fatiga es un gran reto, precisamente por la variabilidad de este síntoma. Se han diseñado escalas dirigidas específicamente a la fatiga de la EM. Las más difundidas son la Escala de Severidad de Fatiga de Krupp (*Fatigue Severity Scale -FSS-*) y la Escala de Impacto de Fatiga (FIS)<sup>10,12</sup>. La FSS consta de 9 ítems que deben ser valorados por el paciente con una puntuación entre 0 y 7, obteniéndose el valor medio. La FIS comprende 40 preguntas con cinco respuestas entre las que

el paciente elige una, teniendo cada posibilidad un valor numérico (de cero a cuatro); son preguntas generales sobre humor, carácter, actividad social, trabajo, movimientos, pensamiento, etc.

La Escala descriptiva de Fatiga (EDF, FDS en la versión inglesa) (Tabla 1), es una escala en la que se combinan la valoración total mediante un coeficiente global, y la descripción cuantificada de 5 características de la fatiga, a saber, *espontaneidad* en la narración del síntoma, *modalidad* de la fatiga (distinguiendo entre astenia o sensación de fatiga en reposo, fatigabilidad patológica ante ligeros esfuerzos o empeoramiento de síntomas previos con el ejercicio sin clara sensación de fatiga), *limitación* producida por la enfermedad (en trabajo, relaciones sociales o cuidado de sí), *frecuencia* de aparición de la sensación de fatiga (valorada entre 0 y 3 según sea esporádica -menor de 15 días por mes-, frecuente -más de 15 días al mes-, diaria o permanente), y la existencia o no del *fenómeno de Uhthoff*<sup>11,13</sup>. El coeficiente total se obtiene multiplicando el valor de la espontaneidad por la suma de los demás, y añadiendo un punto si sufre además fenómeno de Uhthoff.

Tesio y Perucca propusieron la Equiscale, una escala de 8 puntos que intenta ser breve para evitar la fatiga inducida por la misma aplicación de la escala<sup>14</sup>. Schwartz propuso una escala más compleja, de 28 cuestiones<sup>15</sup>. Las normas sobre la práctica clínica en EM recomiendan el uso de la Escala modificada de Impacto de la fatiga (MFIS), seleccionada del cuestionario de calidad de vida en esclerosis múltiple (MSQLI)<sup>16</sup>. Esta escala consta de un cuestionario de 21 preguntas sobre la fatiga en las cuatro semanas previas a la entrevista, puntuando cada respuesta

entre 0 y 4, según ocurran los fenómenos nunca o casi siempre; aporta una puntuación total entre 0 y 84, y pueden hacerse varias subescalas, en concreto la subescala física (0-36), la subescala cognitiva (0-40) y la subescala psicosocial (0-8). El mismo grupo de trabajo recomendó que cada paciente respondiera personalmente a cuestionarios sobre fatiga, sueño y actividad diaria. En 1999 se publicó un nuevo intento de valorar globalmente la incapacidad en los pacientes con EM. Esta escala es denominada SIPS (*Symptom Inventory and the Performance Scales*)<sup>17</sup>; comprende 6 subescalas, con 29 apartados, que intentan correlacionar sus valores con el daño cerebral; la fatiga es uno de los puntos valorados.

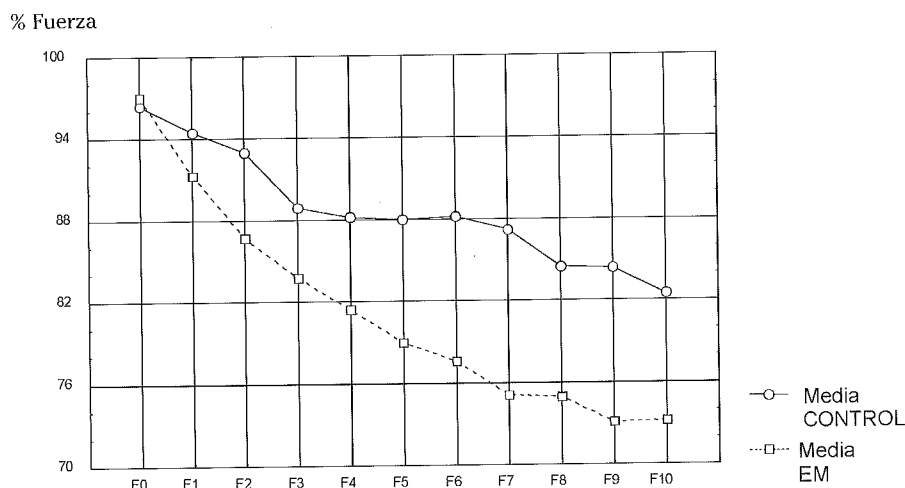
### SIGNOS OBJETIVOS DE FATIGA. MEDICIÓN

Existen intentos de medición objetiva de fatiga, si bien todavía no se ha demostrado que exista una correlación entre el síntoma fatiga y los signos objetivos de fatiga. La Rocca propuso como medida objetiva de la fatiga el uso del test de ejercicio aerobio<sup>18</sup>. Con este sistema llegaba a clasificar correctamente como fatigados o no fatigados el 72,7% de los pacientes estudiados (21 con fatiga, 15 sin fatiga). Hasta ahora su empleo se reduce a labores de investigación, y aunque los resultados son prometedores no se aplican en la práctica clínica. Tampoco se ha aplicado en la EM el sistema de Matsumoto en el que combina el cálculo del umbral de fatiga en el electromiograma, y el umbral anaeróbico en la valoración de la fatiga<sup>19</sup>. En los pacientes con EM la pendiente de fatigabilidad muscular es mayor que la de los controles, sin embargo no se correlaciona con la sensación subjetiva de fatiga (Fig. 1).

Puntuación	Iniciativa I	Modalidad M	Periodicidad P	Limitación S	Uhthoff U
0		E: Empeoramiento			No
1	Q: Cuestionado	F: Fatigabilidad	>15días /mes	Trabajo	Sí
2	S: Espontáneo	A: Astenia	Diario	Relación	
3			Permanente	Autocuidado	

Coficiente total N= I x (M+P+S)+U; Rango 0-17.

Tabla 1. Escala Descriptiva de Fatiga (EDF).



**Figura 1.** Fatigabilidad muscular en los pacientes con EM en relación con controles sanos.

También se ha medido la fatiga en la conducción piramidal central, utilizando la Estimulación cortical Magnética. En estos estudios, con un número limitado de pacientes, se concluye que puede haber tanto empeoramiento de la velocidad de conducción como de la amplitud de la respuesta<sup>20</sup>.

### HIPÓTESIS ETIOPATOGÉNICAS

El origen del síntoma fatiga en la EM, ya se ha mencionado, es desconocido. Diversos autores han intentado relacionar la aparición de este síntoma con variables de la enfermedad. Dada la complejidad de la enfermedad y la cantidad de posibles alteraciones, lo más probable es que la causa sea multifactorial. "A priori", por los datos de experiencia común, se puede sospechar que la fatiga puede deberse a depresión, alteraciones inmunológicas, metabólicas, endocrinas, afectación piramidal, cerebelosa, muscular o de nervio periférico, a efectos secundarios del tratamiento o a enfermedades concomitantes<sup>21-25</sup>.

Se ha pensado que la sensación de fatiga puede estar relacionada con la imposibilidad de mantener un rendimiento motor

durante un tiempo, al aumentar el esfuerzo requerido para efectuar una misma labor a causa de los déficits físicos o psicológicos de los enfermos. Sin embargo, la existencia de pacientes con mínima afectación en sistemas funcionales, cuya única queja es la fatiga sugiere que este síntoma pueda ser, en algunos casos, independiente de los factores citados. Así hay trabajos que no encuentran relación directa con el grado de incapacidad física, afectación piramidal o depresión<sup>4,26</sup>. También se ha comunicado que no hay relación con el número de brotes, o gravedad de las alteraciones en la RM<sup>27,28</sup>. Contrariamente, Oligati asocia la existencia de fatiga a la espasticidad, aunque no a la paresia o ataxia<sup>29</sup>, y en un trabajo previo el mismo autor encontró que la disnea en pacientes con EM, estaba en relación con el mayor consumo de oxígeno requerido para efectuar un determinado recorrido<sup>30</sup>.

Hay autores que usando estimulación cortical magnética encuentran empeoramiento en la conducción corticoespinal inducida por el ejercicio en pacientes con EM, y la relacionan con la existencia de fatiga<sup>31,32</sup>. Sheean piensa que el síntoma fatiga tiene que ver con el ejercicio muscular

y, a la vez, con un empeoramiento en la conducción central medida por estimulación magnética<sup>33</sup>. También Latash apoya un origen central, negando patología en el sistema nervioso periférico<sup>34</sup>.

Estudios con RM no muestran diferencias entre enfermos con y sin fatiga<sup>35</sup>. Mainero no encuentra relación entre las alteraciones en la barrera hematoencefálica (captación de gadolinio en RM y severidad de fatiga)<sup>36</sup>. Estudios con PET sugieren que la fatiga pueda depender de un déficit de metabolismo en áreas frontales y ganglios basales<sup>37</sup>. En otros estudios se ha buscado asociación entre alteraciones cognitivas y persistencia de la sensación de fatiga. Para Vercoulen<sup>38</sup> no hay proporción entre alteraciones cognitivas y fatiga, como sí ocurre en pacientes con el síndrome de fatiga crónica<sup>39</sup>.

La relación con factores psicológicos tampoco es concluyente<sup>40</sup>; aunque pacientes con EM tienen alteraciones psiquiátricas con más frecuencia que los controles, en opinión de Krupp, la correlación de fatiga y depresión no es estadísticamente significativa<sup>40</sup>.

Un posible déficit en el nervio periférico o en la placa neuromuscular, puede asociarse significativamente a la aparición de fatigabilidad. Sin embargo, son pocos los trabajos científicos publicados en los que se sugiere esta afectación en pacientes con EM<sup>41-43</sup>.

La eficacia de los derivados de aminopiridina, bloqueantes de los canales del potasio, tanto en cuadros miasteniformes como en la EM podría sugerir un mecanismo semejante, pero hasta la fecha no se ha demostrado fiablemente. También alteraciones intramusculares se han relacionado con la presencia de fatiga<sup>31,44</sup>, aunque otros autores lo niegan<sup>45</sup>.

Los fármacos pueden influir en la aparición de la fatiga. Es conocido el desencadenamiento de una miopatía por el tratamiento crónico con corticoides. El dantrolene, usado habitualmente como antiespástico, puede inducir fatiga, además de otros efectos secundarios (sonnolencia, malestar, tinnitus, debilidad, diarrea).

En la EM se citan alteraciones inmunológicas indicativas de inmovinactivación que no aparecen en pacientes con síndrome de astenia crónica o depresión mayor<sup>46,47</sup>. La relación de la fatiga con la actividad de la enfermedad valorada por la alteración de la inmunidad celular, es también un tema controvertido y de gran interés actualmente<sup>48</sup>. Se citan alteraciones del estado inmune basal en pacientes con este síntoma. Se ha intentado correlacionar la actividad de la enfermedad, valorando los niveles séricos de interleuquina 2 y los títulos de receptores de interleuquina 2 en suero con la existencia de fatiga. Para Mohr la fatiga coincide con fases de inmovinestimulación, valorada mediante la cuantificación de beta-2 microglobulina, receptores solubles de interleuquina-2, y linfocitos CD8 solubles<sup>24</sup>. Bertolone confirma un aumento de beta-2-microglobulina y receptores de interleuquina-2 en pacientes fatigados, así como un descenso de estos elementos al ser tratados los pacientes, en un estudio doble ciego, con amantadine, pemolina y placebo<sup>49</sup>. Coyle en otro trabajo confirma, comparando pacientes con EM, enfermedad de Lyme y síndrome de astenia crónica, que la fatiga en la EM puede estar asociada a una activación inmune detectada como un aumento de receptores de interleuquina-2 solubles y a un aumento de Ig A en suero<sup>50</sup>. Foley al examinar alteraciones psicológicas en pacientes con formas crónicas progresivas de la enfermedad, dentro de un ensayo de ciclosporina contra placebo, encuentra correspondencia entre depresión y posterior aumento de expresión en linfocitos de marcadores HLA DR y epítoto de transferrina, y depleción de CD8<sup>+</sup><sup>50</sup>. Rudick, en cambio, no encuentra diferencias significativas<sup>22</sup>. Carreño ha encontrado diferencias en subpoblaciones linfocitarias, que permiten discriminar en su serie entre pacientes y controles<sup>51</sup>. Las endocrinopatías podrían también estar implicadas en la fatigabilidad. Sin embargo, las alteraciones tiroideas o suprarrenales no son frecuentes en los pacientes con esclerosis múltiple. Klapps encuentra anomalías, en los valores de secreción de colesterol, hormona del crecimiento o TSH en un 33% de los pacientes que estudió, pero no una enfer-

medad hipotalámica, hipofisaria o adrenal<sup>53</sup>. Estos hallazgos no fueron comparados según la existencia o no de fatiga.

Trastornos del sueño y del control esfinteriano se han relacionado con la aparición de fatiga<sup>54,55</sup>. La dificultad para el descanso nocturno bien primario, o secundario a la nicturia o incontinencia urinaria podrían producir la sensación diurna de fatiga o una fatigabilidad que al enfermo de EM le parece desproporcionada. Taphoorn señala que los pacientes que sufren fatiga tienen mayor latencia para la entrada en el sueño, si bien el resto de parámetros actigráficos y polisomnográficos, y el ritmo circadiano no difieren de los sujetos control<sup>56</sup>.

La diferenciación entre distintos tipos clínicos de fatiga, según aparezca en reposo (astenia) o con el ejercicio (fatigabilidad), que se ha reseñado anteriormente, ha servido para demostrar distinto origen para cada una de las modalidades. Así aunque en cada paciente pueden influir varios factores, un estudio de análisis plurifactorial ha correlacionado la astenia con la presencia de inmunoadactivación, y la fatigabilidad con alteraciones en la vía piramidal<sup>57</sup>. Estos hallazgos abren la puerta de nuevos estudios para determinar causas específicas de la fatiga en los pacientes de EM, y orientar la terapéutica sobre la base de la alteración fisiopatológica de cada paciente concreto.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la fatiga en pacientes con EM hasta la fecha es sintomático o empírico, sin base etiológica ni fisiopatológica consistente. Se vienen utilizando diversos fármacos, unos de modo aceptado y otros experimentales.

La amantadina es el fármaco más ampliamente difundido en el tratamiento de la fatiga de pacientes con esclerosis múltiple<sup>58</sup>. Se desconoce su mecanismo pero se ha observado que se acompaña de cambios en sangre periférica de los niveles de lactato y de neuropéptidos. Rosenberg encontró que los pacientes que respondían al tratamiento con amantadina tenían aumento de los niveles de beta-endorfinas-beta-lipoproteínas<sup>59</sup>; los niveles de lactato

eran más bajos, mientras que los de piruvato eran elevados. Otro mecanismo de acción posible es el aumento de liberación dopaminérgica. Se piensa que la actividad dopaminérgica puede influir en la atención y en otras respuestas en el comportamiento. Además de aliviar la fatiga se ha observado beneficio en dolores crónicos erráticos, frecuentes en la EA. Cohen observó que la amantadina producía mejoría en el nivel de energía general, concentración, resolución de problemas y sensación de bienestar<sup>60</sup>. Entre los efectos secundarios de este fármaco destacan la livedo reticularis y el insomnio. Otros autores discrepan sobre la utilidad de la amantadina y la pemolina en el tratamiento de la fatiga, aunque sus resultados muestran que son eficaces en los trastornos cognitivos, que para ellos, son independientes de la fatiga<sup>61</sup>.

Murray intentó el tratamiento con metilfenidato, un estimulante del sistema nervioso central, pero no objetivó ningún beneficio en un grupo compuesto por 10 pacientes con EM. Sus resultados fueron significativamente inferiores a los obtenidos con amantadina, y similares a los de placebo<sup>62</sup>.

Derivados de aminopiridina se han mostrado eficaces en la esclerosis múltiple, tanto en el alivio de la fatiga como de síntomas visuales, motilidad ocular, fuerza, coordinación y marcha, y también en la mejoría de las alteraciones en los potenciales evocados, fundamentalmente en pacientes con fenómeno de Uhthoff. Stefoski ha usado por vía oral este fármaco tanto en dosis únicas como en tratamientos prolongados, probando beneficio en ambos casos<sup>63</sup>. El beneficio se aprecia unas horas después de la administración de la dosis, y se mantiene durante 7-10 horas. Al actuar como bloqueante de canales del potasio prolonga el potencial de acción, mejora la conducción y favorece la frecuencia de respuesta en axones desmielinizados. Este mismo mecanismo se ha sugerido para la hipotermia. Jones subrayó que los efectos secundarios de este fármaco impiden su uso habitual (inestabilidad, irritabilidad, parestesias, náuseas)<sup>64</sup>. Van Diemen afirma que la 4-aminopiridina es eficaz en un alto porcentaje de pacien-

tes (29,5%), especialmente los que tienen síntomas sensibles al aumento de la temperatura<sup>65</sup>. Sheean destaca la amplia discrepancia entre la mejoría subjetiva con 3-4 diamynopiridina y la escasa repercusión en los estudios neurofisiológicos<sup>66</sup>.

En los últimos años se ha experimentado el uso de la pemolina magnésica por vía oral. El mecanismo de acción de este estimulante del sistema nervioso central no se conoce. Krupp apuntó ya la posibilidad de beneficio con este fármaco<sup>67</sup>. Weinshenker sugiere que puede ser eficaz la pemolina magnésica<sup>68</sup>.

Nortryptilina y deprenilo son otros fármacos usados en el tratamiento de la fatiga, que no se han introducido en el tratamiento de la fatiga en la EM de modo metódico. La gabapentina ha sido también utilizada en la fatiga de la EM con resultado positivo; su beneficio parece ser debido a la mejoría en la espasticidad<sup>69</sup>.

Además del tratamiento farmacológico, se han empleado con éxito medios ortopédicos como ayuda en la marcha, lo cual ha supuesto en algunos casos disminución de la fatiga, llegando a ahorrar hasta un 150% de energía. La rehabilitación, centrada en la realización de ejercicios de físicos, y el tratamiento psicoterápico de apoyo se utilizan logrando mejoría en la adecuación al ambiente, problemas cognitivos, afectivos y en los trastornos de conducta; la eficacia de los programas de rehabilitación en la disminución de la fatiga es difícil de independizarla de la mejoría en otros sistemas funcionales<sup>70</sup>.

Sin embargo, en los últimos años se ha hecho hincapié especialmente en el tratamiento multidisciplinar de la fatiga<sup>71,72</sup>. En primer lugar hay que identificar el problema de la fatiga, si existe o no, sus cualidades y su gravedad. La exploración física ayudará a encontrar alteraciones que quizá puedan orientar hacia su etiología. El objetivo es descubrir los factores etiológicos, desencadenantes y favorecedores de la aparición o incremento de la fatiga para así poder tratar cada uno de ellos de modo individualizado. Los tratamientos farmacológicos se usarán también de igual modo y servirán como tratamiento de base, pero reconociendo que su mecanis-

mo no está claro, y que las demás ayudas (rehabilitación, tratamiento de alteraciones piramidales, mejoría del sueño, tratamiento de enfermedades intercurrentes, tratamiento de la depresión, identificación de fármacos que producen efectos secundarios, etc.) serán esenciales para tratar de resolver el problema de la fatiga.

## CONCLUSIÓN

Aunque la fatiga es un síntoma en pacientes con esclerosis múltiple, mencionado desde antiguo en la literatura de la enfermedad, pocos son los trabajos dedicados a este síntoma en comparación con la gran cantidad de material escrito sobre la epidemiología, clínica, etiología e inmunología. No se conoce su etiología ni fisiopatología. En los últimos años diversos grupos han investigado en este capítulo desconocido de la EM, y el interés es significativamente creciente.

En la actualidad los trabajos de investigación en la fatiga de la EA se dirigen hacia su descripción, evaluación objetiva y subjetiva, etiopatogenia y tratamiento.

La distinción entre astenia, fatigabilidad, empeoramiento de síntomas con el ejercicio y con el calor, que fácilmente reconocen los pacientes cuando se les interroga sobre los tipos de fatiga que presentan, ha permitido establecer de modo claro la relación entre fatigabilidad y alteración de la vía piramidal. La relación de la astenia con parámetros inmunológicos, aunque muy sugestiva debe ser confirmada con nuevos estudios. La semejanza de la astenia de la EM con el síndrome de fatiga crónica abre camino a hipótesis tanto inmunológicas como virales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. TOLA MA, YUGUEROS MI, FERNANDEZ BN, FERNANDEZ HR. Impacto de la fatiga en la esclerosis múltiple: estudio de una serie de base poblacional en Valladolid. *Rev Neurol* 1998; 26: 930-933.
2. COLOSIMO C, MILLEFIORINI E, GRASSO MG, VINCI F, FIORELLI M, Koudriavtseva T et al. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 353-355.

3. TOLA MA, YUGUEROS MI, FERNÁNDEZ BN, MARCO J, GUTIÉRREZ GJ, GÓMEZ NJ *et al*. Deficiencia, discapacidad y minusvalía en la esclerosis múltiple: un estudio de base poblacional en Valladolid. *Rev Neurol* 1998; 26: 728-734.
4. DJALDETTI R, ZIV I, ACHIRON A, MELAMED E. Fatigue in multiple sclerosis compared with chronic fatigue syndrome: A quantitative assessment. *Neurology* 1996; 46: 632-635.
5. MC ALPINE E, LUMSDEN C, ACHESON E. Multiple Sclerosis. A reappraisal. Edinburgh: Churchill Livingstone 1972.
6. KELLY R. Clinical aspects of multiple sclerosis. *Handbook of Neurology*. 59. 1985. Amsterdam, Elsevier Science Publishers.
7. MONKS J. Experiencing symptoms in chronic illness: fatigue in multiple sclerosis. *Int Disabil Stud* 1989; 11: 78-83.
8. ROSSE RB. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989; 46: 841-842.
9. FISK JD, PONTEFRACCT A, RITVO PG, ARCHIBALD CJ, MURRAY TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 9-14.
10. KRUPP LB, LARocca NG, MUIR NASH J, STEINBERG AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121-1123.
11. IRIARTE J, DE CASTRO P. Propuesta de una nueva escala para la evaluación de la fatiga en pacientes con esclerosis múltiple. *Neurología* 1994; 9: 96-100.
12. FISK JD, RITVO PG, ROSS L, HAASE DA, MARRIE TJ, SCHLECH WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* 1994; 18 (Suppl 1): S79-83.
13. IRIARTE J, KATSAMAKIS G, DE CASTRO P. The Fatigue Descriptive Scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5: 10-16.
14. TESIO L, PERUCCA L, FRANCHIGNONI FP, BATTAGLIA MA. A short measure of balance in multiple sclerosis: validation through Rasch analysis. *Funct Neurol* 1997; 12: 255-265.
15. SCHWARTZ JE, JANDORF L, KRUPP LB. The measurement of fatigue: a new instrument. *J Psychosom Res* 1993; 37: 753-762.
16. FISCHER JS, LARocca NG, MILLER DM, RITVO PG, ANDREWS H, PATY D. Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis (MS). *Mult Scler* 1999; 5: 251-259.
17. SCHWARTZ CE, VOLLMER T, LEE H. Reliability and validity of two self-report measures of impairment and disability for MS. North American Research Consortium on Multiple Sclerosis Outcomes Study Group. *Neurology* 1999; 52: 63-70.
18. LARocca NG. The objective measurement of fatigue in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1992; 42: 384-384.
19. MATSUMOTO T, ITO K, MORITANI T. The relationship between anaerobic threshold and electromyographic fatigue threshold in college women. *Eur J Appl Physiol* 1991; 63: 1-5.
20. BRASIL NETO JP, COHEN LG, HALLETT M. Central fatigue as revealed by postexercise decrement of motor evoked potentials. *Muscle Nerve* 1994; 17: 713-719.
21. SANDYK R. Bidirectional effect of electromagnetic fields on ketanserin-induced yawning in patients with multiple sclerosis: the role of melatonin. *Int J Neurosci* 1996; 85: 93-99.
22. RUDICK RA, BARNA BP. Serum interleukin 2 and soluble interleukin 2 receptor in patients with multiple sclerosis who are experiencing severe fatigue. *Arch Neurol* 1990; 47: 254-255.
23. LLOYD A, HICKIE I, HICKIE C, DWYER J, WAKEFIELD D. Cell-mediated immunity in patients with chronic fatigue syndrome, healthy control subjects and patients with major depression. *Clin Exp Immunol* 1992; 87: 76-79.
24. Mohr K, Coyle PK, Krupp LB, Doschler C. Serial immune changes in multiple sclerosis patients under treatment for fatigue. *Neurology* 1992; 42(Suppl 3), 384-384.
25. MOREAU T, COLES A, WING M, ISAACS J, HALE G, WALDMANN H *et al*. Transient increase in symptoms associated with cytokine release in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996; 119: 225-237.
26. IRIARTE J, CARREÑO M, DE CASTRO P. Fatiga y afectación por sistemas funcionales en esclerosis múltiple. *Neurología* 1996; 11: 210-215.
27. VAN-DER-WERF SP, JONGEN PJ, LYCKLAMA, BARKHOF F, HOMMES OR, BLEIJENBERG G. Fatigue in multiple sclerosis: interrelations between fatigue complaints, cerebral MRI abnormalities and neurological disability. *J Neurol Sci* 1998; 160: 164-170.
28. SANDYK R. Lack of a correlation between demyelinating plaques on MRI scan and clinical recovery in multiple sclerosis by treatment with electromagnetic fields. *Int J Neurosci* 1997; 89: 29-38.
29. OLIGIATI R, BURGUNDER JM, MUMENTHALER M. Increased energy cost of walking in multiple sclerosis: effect of spasticity, ataxia, and



- weakness. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69: 846-849.
30. OLIGIATI R, JACQUET J, DI PRAMPERO PE. Energy cost of walking and exertional dyspnea in multiple sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1005-1010.
  31. MCKAY WB, TUEL SM, SHERWOOD AM, STOKIC DS, DIMITRIJEVIC MR. Focal depression of cortical excitability induced by fatiguing muscle contraction: a transcranial magnetic stimulation study. *Exp Brain Res* 1995; 105: 276-282.
  32. SCHUBERT M, WOHLFARTH K, ROLLNIK JD, DENGLER R. Walking and fatigue in multiple sclerosis: the role of the corticospinal system. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1068-1070.
  33. SHEEAN GL, MURRAY NM, ROTHWELL JC, MILLER DH, THOMPSON AJ. An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 299-315.
  34. LATASH M, KALUGINA E, NICHOLAS J, ORPETT C, STEFOSKI D, DAVIS F. Myogenic and central neurogenic factors in fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1996; 1: 236-241.
  35. BAKSHI R, MILETICH RS, HENSCHEL K, SHAIKH ZA, JANARDHAN V, WASAY M et al. Fatigue in multiple sclerosis: Cross-sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients. *Neurology* 1999; 53: 1151-1153.
  36. MAINERO C, FARONI J, GASPERINI C, FILIPPI M, GIUGNI E, CICCARELLI O et al. Fatigue and magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *J Neurol* 1999; 246: 454-458.
  37. ROELCKE U, KAPPOS L, LECHNER SJ, BRUNNSCHWEILER H, HUBER S, AMMANN W et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 1997; 48: 1566-1571.
  38. VERCOULEN JH, SWANINK CM, GALAMA JM, FENNIS JF, JONGEN PJ, HOMMES OR et al. The persistence of fatigue in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis: development of a model. *J Psychosom Res* 1998; 45: 507-517.
  39. VERCOULEN JH, BAZELMANS E, SWANINK CM, FENNIS JF, GALAMA JM, JONGEN PJ et al. Physical activity in chronic fatigue syndrome: assessment and its role in fatigue. *J Psychiatr Res* 1997; 31: 661-673.
  40. JONSSON A, DOCK J, RAVNBORG MH. Quality of life as a measure of rehabilitation outcome in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 229-235.
  41. KRUPP LB, SLIWINSKI M, MASUR DM, FRIEDBERG F, COYLE PK. Cognitive functioning and depression in patients with chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994; 51: 705-710.
  42. MCCOMAS AJ, MILLER RG, GANDEVIA SC. Fatigue brought on by malfunction of the central and peripheral nervous systems. *Adv Exp Med Biol* 1995; 384: 495-512.
  43. VAZ FRAGOSO CA, WIRZ D, MASHMAN J. Establishing a physiological basis to multiple sclerosis-related fatigue: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 583-586.
  44. MILLER RG, GREEN AT, MOUSSAVI RS, CARSON PJ, WEINER MW. Excessive muscular fatigue in patients with spastic paraparesis. *Neurology* 1990; 40: 1271-1274.
  45. SHARMA KR, KENT BRAUN J, MYNHIER MA, WEINER MW, MILLER RG. Evidence of an abnormal intramuscular component of fatigue in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1995; 18: 1403-1411.
  46. CASTRO MJ, KENT BJ, MILLER RG, DUDLEY GA. Muscle fiber type-specific myofibrillar actomyosin Ca<sup>2+</sup> ATPase activity in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1998; 21: 547-549.
  47. HUGHES PJ, KIRK PF, COMPSTON DA. Dual labelling of circulating CD8 cells in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 118-121.
  48. NATELSON BH, LAMANCA JJ, DENNY TN, VLADUTIU A, OLESKE J, HILL N et al. Immunologic parameters in chronic fatigue syndrome, major depression, and multiple sclerosis. *Am J Med* 1998; 105: 43S-49S.
  49. BERTOLONE K, COYLE PK, KRUPP LB, DOSCHLER C. Cytokine correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neurology* 43, 356-356. 1993.
  50. COYLE PK, KRUPP LB, DOSCHER C, AMIN K. Borrelia burgdorferi reactivity in patients with severe persistent fatigue who are from a region in which Lyme disease is endemic. *Clin Infect Dis* 1994; 18 (Suppl 1): S24-7.
  51. FOLEY FW, TRAUOGOTT U, LARocca NG, SMITH CR, PERLMAN KR, CARUSO LS et al. A prospective study of depression and immune dysregulation in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49: 238-244.
  52. CARREÑO, M. Tesis doctoral. Subpoblaciones linfocitarias en EM. 1998. Universidad de Navarra, Pamplona.
  53. KLAPPS P, SEYFERT S, FISCHER T, SCHERBAUM WA. Endocrine function in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 353-357.

54. Krupp LB, Coyle PK, Langenbach L, Doscher C, Pepper C, Klein D. Assessment of depression in multiple sclerosis patients with severe fatigue. *Ann Neurol* 1991; 30: 277-277.
55. SAUNDERS J, WHITHAM R, SCHAUMANN N. Sleep disturbance, fatigue and depression in multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41(Suppl 1), 320-320.
56. TAPHOORN MJ, VAN SOMEREN E, SNOEK FJ, STRIJERS RL, SWAAB DF, VISSCHER F *et al*. Fatigue, sleep disturbances and circadian rhythm in multiple sclerosis. *J Neurol* 1993; 240: 446-448.
57. IRIARTE J, SUBIRÁ ML, DE CASTRO P. Modalities of multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler* 2000; 6: 124-130.
58. The Canadian MS Research group. A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 273-278.
59. ROSENBERG GA, APPENZELLER O. Amantadine, fatigue, and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 1104-1106.
60. COHEN RA, FISHER M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989; 46: 676-680.
61. GEISLER MW, SLIWINSKI M, COYLE PK, MASUR DM, DOSCHER C, KRUPP LB. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996; 53: 185-188.
62. MURRAY TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1985; 12: 251-254.
63. STEFOSKI D, DAVIS FA, FAUT M, SCHAUF CL. 4-Aminopyridine improves clinical signs in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1987; 21: 71-77.
64. JONES RE, HERON JR, FOSTER DH, SNELGAR RS, MASON RJ. Effects of 4-aminopyridine in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1983; 60: 353-362.
65. VAN DIEMEN HA, POLMAN CH, VAN DONGEN TM, VAN LOENEN AC, NAUTA JJ, TAPHOORN MJ *et al*. The effect of 4-aminopyridine on clinical signs in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study. *Ann Neurol* 1992; 32: 123-130.
66. SHEEAN GL, MURRAY NM, ROTHWELL JC, MILLER DH, THOMPSON AJ. An open-labelled clinical and electrophysiological study of 3,4-diaminopyridine in the treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121: 967-975.
67. KRUPP LB, COYLE PK, DOSCHER C, MILLER A, CROSS AH, JANDORF L *et al*. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 1995; 45: 1956-1961.
68. WEINSHENKER BG, PENMAN M, BASS B, EBERS GC, RICE GP. A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology* 1992; 42: 1468-1471.
69. CUTTER NC, SCOTT DD, JOHNSON JC, WHITENECK G. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 164-169.
70. DI-FABIO RP, SODERBERG J, CHOI T, HANSEN CR, SCHAPIRO RT. Extended outpatient rehabilitation: its influence on symptom frequency, fatigue, and functional status for persons with progressive multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 141-146.
71. KRUPP LB, POLLINA DA. Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 456-460.
72. STUIFFBERGEN AK, ROGERS S. The experience of fatigue and strategies of self-care among persons with multiple sclerosis. *Appl Nurs Res* 1997; 10: 2-10.