

# Fatiga en esclerosis múltiple

M. D. PÁRAMO CAMINO, G. IZQUIERDO AYUSO  
*Unidad de Esclerosis Múltiple (Neuroinvest). Servicio de Neurología.  
 Hospital Universitario Virgen Macarena.  
 Sevilla.*

**RESUMEN.** La fatiga asociada a la esclerosis múltiple constituye un importante problema para los pacientes, pues llega a afectar al 87% de los mismos y a producirles grandes limitaciones físicas, mentales, laborales y sociales. Sin embargo, este síntoma no se ve adecuadamente reflejado en las escalas de uso habitual para la medida de discapacidad y, dado su carácter subjetivo, resulta muy difícil de cuantificar. Además, todavía no se conocen claramente sus causas. Las investigaciones más recientes cada vez otorgan un mayor peso a la participación de los ganglios basales en los mecanismos generadores de la fatiga. El tratamiento sigue siendo empírico, pero precisa de una exhaustiva valoración del paciente y su entorno, ya que los factores que agravan la fatiga y que son potencialmente modificables pueden proceder de numerosos orígenes. Se hacen necesarios estudios con un mayor número de pacientes y con un diseño adecuado para aclarar muchos aspectos aún desconocidos de la cuantificación, fisiopatología, y tratamiento de la fatiga.

**Palabras clave:** fatiga, esclerosis múltiple, citoquinas, ganglios basales, abordaje multidimensional.

**SUMMARY.** Multiple sclerosis (MS) related fatigue is an important problem that affects up to 87% of MS patients. Fatigue limits physical, cognitive, laboral and social activities. In spite of this, fatigue is not properly reflected in the usual disability scores that physicians use for the assessment of MS patients. Due to its subjective nature, fatigue is very difficult to quantify. Besides, the cause of fatigue is poorly understood. Recent investigations give basal ganglia an emerging role in the pathogenesis of fatigue. Treatment is still symptomatic, but it can result in a significant benefit for the patient if a thorough assessment is performed, as there is a big contribution of potentially modifiable factors to the severity of fatigue. We need well-designed studies, with an adequate sample size, that can reveal us several aspects of quantification, pathogenesis and treatment of fatigue.

**Key words:** fatigue, multiple sclerosis, cytokines, basal ganglia, multidimensional approach.

La fatiga asociada a esclerosis múltiple (EM) constituye un importante desafío para los neurólogos. A pesar de su elevada frecuencia (hasta el 87% de los enfermos la presentan en algún momento) y de sus importantes repercusiones sobre el bienestar de los pacientes (el 40% la describen como el síntoma más incapacitante<sup>1</sup> y constituye una de las principales causas de desempleo entre las personas con EM<sup>2</sup>), todavía tenemos muchas dificultades para cuantificarla, tratarla y comprender su fisiopatología.

La fatiga es un síntoma muy inespecífico, que se presenta en personas sanas y en innumerables patologías, tanto neurológicas como sistémicas. Las características diferenciales de la fatiga por EM son que se desarrolla fácilmente, impide el funcionamiento físico sostenido, empeora con el calor (fenómeno de Uhthoff), interfiere con las responsabilidades y genera frecuentes problemas<sup>3</sup>. Además, puede presentar empeoramiento vespertino y, en ocasiones, produce una agravación de otros síntomas de la enfermedad que se traduce en discapacidad persistente.

Podemos definir la fatiga como una sensación subjetiva de cansancio o de falta de energía, desproporcionada con respecto al esfuerzo realizado o al grado de discapacidad, que interfiere de forma signi-

ficativa en la realización de actividades físicas o intelectuales de forma continuada<sup>4</sup>.

## Clasificaciones de la fatiga

Cada paciente experimenta la fatiga de una forma diferente, por lo que puede resultar de utilidad enmarcar el síntoma referido en distintas categorías según un esquema que contemple su posible origen, su evolución en el tiempo y sus repercusiones. Según su posible origen<sup>5</sup>, podemos establecer tres tipos de fatiga.

### Tipos de fatiga según su origen

#### *Fatiga debida a circunstancias diferentes de la EM*

La presencia de infecciones, anemia, alteraciones endocrinológicas, insuficiencia cardíaca, trastornos del sueño o depresión, puede ser causa de fatiga o agravarla en pacientes con EM.

#### *Fatiga asociada a dificultades respiratorias producidas por EM*

En casos especialmente severos de la enfermedad, en los que se produce una afectación marcada de la musculatura respiratoria, la fatiga puede asociarse a

hipoxemia. Sin embargo, recientes estudios han mostrado que la función respiratoria puede quedar restringida en fases más tempranas de la enfermedad<sup>6</sup>.

### *Fatiga primaria de EM*

Su diagnóstico se realiza por exclusión de las categorías anteriores, y suele tener las características diferenciales antes mencionadas de empeoramiento vespertino y sensibilidad al calor.

### **Tipos de fatiga según su curso evolutivo**

#### *Fatiga aguda o esporádica*

Es aquella que puede surgir acompañando a los brotes de la enfermedad o coincidiendo con factores exógenos tras cuya desaparición tiende a remitir.

#### *Fatiga crónica o persistente*

Aquella que se mantiene durante más de 6 semanas.

Varios estudios han mostrado que la fatiga tiende a persistir a lo largo del tiempo, aunque a veces empeora bruscamente de forma similar a lo que ocurre en los brotes. Téllez y colaboradores siguieron a una cohorte de 227 pacientes con EM y fatiga durante 18 meses, comprobando que el 86,8% seguía presentando este síntoma al final del estudio<sup>7</sup>. Más recientemente, Lerda y colaboradores<sup>8</sup> han hecho otro estudio longitudinal sobre una población de 502 pacientes, enviándoles por correo la escala de severidad de fatiga tres veces en un año. De los 267 pacientes que respondieron todas las veces, el 38% tenían fatiga persistente (su FSS fue mayor o igual a 5 en las 3 ocasiones), el 37% tenían fatiga esporádica (su FSS fue mayor o igual a 5 en una o dos ocasiones) y el 25% no tenía fatiga.

Según sus repercusiones, podemos dividir el impacto de la fatiga sobre las esferas física, cognitiva, emocional y psicosocial. En un estudio realizado por Trojan y colaboradores<sup>9</sup> con 53 pacientes con EM y 28 controles, tras aplicarles escalas de fatiga, ansiedad y depresión, calidad del sueño, discapacidad, calidad de vida, y recoger datos sobre la enfermedad y sus tratamientos, encontraron una fuerte correlación entre el dolor, una mala calidad del sueño y la fatiga general. El nivel de estrés se correlacionó con la fatiga cognitiva. La fatiga física también se correlacionó con una actividad física reducida. Una capacidad vital forzada disminuida predijo fatiga tanto general como física.

### **Escalas de medida**

Existen al menos 30 escalas disponibles para cuantificar este síntoma. De hecho, al menos una tercera parte de ellas fue diseñada específicamente para la fatiga

en EM. De la gran diversidad existente y el hecho de que ninguna se emplea de forma universal se puede deducir que ninguna es enteramente satisfactoria.

Uno de los motivos de la escasa fiabilidad de las escalas es la subjetividad. Wessely y colaboradores<sup>10</sup> describieron cuatro factores de la fatiga: el comportamental, que atañe a la realización de la tarea; el subjetivo, que se refiere a los sentimientos del paciente; los mecanismos y el contexto. La mayoría de las escalas se centran tan sólo en el segundo factor.

Greim y colaboradores<sup>11</sup> intentaron tener en cuenta la multidimensionalidad de la fatiga con un curioso experimento: reclutaron 79 pacientes con EM y 51 controles y les pasaron pruebas objetivas y subjetivas de fatigabilidad, tanto física como cognitiva, además de un cuestionario de depresión (Beck). Midiendo la fatiga física como el decremento de la fuerza de contracción máxima en ejercicios realizados de forma repetitiva con un dinamómetro y a su vez preguntaron al individuo cuál era su sensación de cansancio. Con la fatiga cognitiva utilizaron el test de 30 minutos de vigilancia acústica perteneciente a la batería de déficits atencionales desarrollada por Zimmermann y Finn. Este test mide la capacidad para focalizar y mantener la atención. Se miden los tiempos de reacción y los fallos por omisión. También preguntaron al paciente cuál era su sensación de cansancio durante la tarea.

Observaron que los pacientes con EM tenían rendimientos inferiores a los controles sanos en las pruebas objetivas, y que, a peor rendimiento, mayor sensación de cansancio, aunque en los pacientes con depresión el rendimiento objetivo no era distinto al resto de los pacientes con fatiga, pero sus puntuaciones subjetivas de fatiga eran claramente más altas. Concluyeron que podía ser de utilidad comparar la estimación subjetiva con las pruebas objetivas para poder identificar la presencia de causas secundarias como la depresión, el descondicionamiento, los hábitos de sueño, etc.: si la fatiga subjetiva es muy superior al rendimiento observado, las causas secundarias son importantes. Si la fatiga subjetiva es inferior a la fatiga objetivable, entonces hay que tener en cuenta que puede haber negación o miedo a perder el trabajo. Éste es uno de los primeros estudios en los que obtienen correlaciones entre las puntuaciones subjetivas y objetivas de fatiga, pero si se confirma este hallazgo con un número mayor de pacientes, y se consigue validar un instrumento para la medición objetiva de la fatiga, habremos dado un gran paso en el manejo de este problema.

Entre las escalas subjetivas de fatiga, algunas de las más utilizadas son:

### Escala descriptiva de fatiga

La escala descriptiva de fatiga (EDF)<sup>13</sup> es un cuestionario creado para evaluar la fatiga de la EM. Es sensible a variaciones en el síntoma y puntúa de 0 a 17, siendo mayor la puntuación cuanto mayor es la fatiga. Permite diferenciar entre la fatigabilidad que aparece con el ejercicio y la astenia o fatiga en reposo. Presta atención a la presencia del fenómeno de Uhthoff.

### Escala de impacto de fatiga

La escala de impacto de fatiga (FIS) es un instrumento desarrollado para utilizarlo en enfermedades en las que la fatiga es un síntoma crónico y prominente. Ha demostrado su utilidad y validez en varias enfermedades. La escala D-FIS se ha diseñado para aplicarla en la ventana de tiempo del día actual, para poder detectar cambios en el impacto que la fatiga supone en el día a día. Consiste en un cuestionario de 8 ítems, con cinco opciones de respuesta para cada ítem (desde 0, que sería ausencia de problema, hasta 4, que indicaría un problema extremo). La puntuación total se obtiene sumando la de los diferentes ítems. Hay una versión en castellano ya validada<sup>13</sup>.

### Escala modificada de impacto de fatiga

La escala modificada de impacto de fatiga o Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) estudia la repercusión de la fatiga en la funcionalidad diaria del paciente en las últimas cuatro semanas. Los pacientes deben indicar con qué frecuencia les influyó la fatiga en 21 situaciones, puntuando cada una entre 0 y 4. Las puntuaciones parciales se suman y pueden desglosarse en tres subescalas: física, cognitiva y psicosocial<sup>14</sup>. Esta escala es ampliamente utilizada en numerosos ensayos.

### Escala de severidad de fatiga

La escala de severidad de fatiga o Fatigue Severity Scale (FSS) es una de las más utilizadas. Consiste en nueve ítems cuyas puntuaciones se suman y se dividen entre 9, por lo que su valor oscila entre 0 y 7. Normalmente se emplea para discriminar entre pacientes fatigados y no fatigados, utilizando el 5 como punto de corte<sup>3</sup>.

### Escala analógica visual

La escala analógica visual (VAS) permite estimar de forma rápida y sencilla el grado de fatiga percibido por el paciente con un número comprendido entre el 0 y el 10<sup>15</sup>.

## □ Fisiopatología

La fisiopatología de la fatiga no se conoce. Por este motivo se proponen numerosas explicaciones posibles, y se postula un origen multifactorial, con una

combinación de distintos factores y con un peso específico diferente en cada paciente.

Las alteraciones en la activación del sistema inmune podrían contribuir a la fatiga, teniendo en cuenta que la fatiga es un síntoma prominente en una gran variedad de enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico y otras. Además, la fatiga suele aparecer como efecto adverso del interferón beta, por lo que las citoquinas inflamatorias podrían jugar algún papel. Por lo general, estos factores inmunitarios se asocian más a la astenia (fatiga en reposo) que a la fatigabilidad patológica<sup>16</sup>.

Sin embargo, aunque los trastornos inmunes sean importantes, hay que tener en cuenta otros factores, puesto que la fatiga también se da fuera de los brotes de la enfermedad y en formas no inflamatorias de EM. Estos factores son la disregulación del sistema nervioso central (SNC), las alteraciones en la conducción nerviosa central y los trastornos en la regulación neuroendocrina.

También está la fatiga secundaria a alteraciones respiratorias y a trastornos del sueño, ya sean primarios o debidos a problemas urinarios, espasmos, dolor o ansiedad. Algunos tratamientos para la EM también causan fatiga. Se ha estudiado la relación de la fatiga con la depresión, los cambios en el estilo de vida y ciertos rasgos de personalidad.

### Factores inmunitarios

Se ha observado que, cuando se administran exógenamente a un individuo, las citoquinas proinflamatorias inducen somnolencia y fatiga. De hecho, se sabe que varias enfermedades asociadas con fatiga crónica, como la apnea del sueño, el síndrome de fatiga crónica, el síndrome de deprivación glucocorticoidea y la depresión, tienen alterados los niveles de citoquinas en sangre, generalmente con un perfil T helper tipo 1<sup>17</sup>.

Las citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y el interferón gamma (IFN $\gamma$ ) se encuentran elevadas en pacientes con EM y puntuaciones altas de FSS según Hessen y colaboradores<sup>18</sup>, que también encontraron una correlación entre la somnolencia diurna (medida por la escala de Epworth) y los niveles de TNF $\alpha$ .

### Disregulación del SNC

Ciertas áreas del SNC han sido señaladas en la fisiopatología de la fatiga en EM, tales como el córtex premotor, el sistema límbico, los ganglios basales y el tronco del encéfalo. Filippi y colaboradores<sup>19</sup> concluyeron de un estudio con Resonancia Magnética Funcional con tareas motoras simples que la fatiga se relaciona con interacciones alteradas entre áreas corticales y subcorticales.

También hay algunos hallazgos a favor de que la desmielinización local y el daño axonal en la formación reticular y el sistema límbico producen fatiga intensa y alteraciones en el ritmo sueño-vigilia<sup>20</sup>.

En un estudio realizado sobre 222 pacientes con EM y puntuaciones iguales o menores a 2 en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) agruparon a los pacientes según su nivel de fatigabilidad (alta si era mayor o igual a 5, baja si era menor de 5) y descubrieron que los pacientes con fatigabilidad alta tenían en RNM una fracción de sustancia blanca anómala mayor que los de fatigabilidad baja, mayor carga lesional en T1 y T2, y mayor atrofia tanto de sustancia blanca como gris<sup>21</sup>.

Un estudio llevado a cabo por Niepel y colaboradores en 52 pacientes con EM y 19 controles sanos mostró una correlación positiva entre la puntuación FSS y el tiempo de relajación T1 talámico, siendo mayor este valor en pacientes fatigados que en no fatigados. Cuanto mayor es el tiempo de relajación T1, mayor es la hipointensidad observada, lo cual refleja edema o pérdida axonal. También encontraron que la FSS se correlacionaba con la puntuación EDSS, hallazgo que no se ha confirmado en numerosos estudios previos y posteriores. Los autores proponen la implicación de la sustancia gris subcortical en la fisiopatología de la fatiga<sup>22</sup>. Una posible explicación de esta alteración podría ser la interrupción de los circuitos corticosubcorticales, que conectan la corteza cerebral con los ganglios basales.

Roelcke y cols. utilizaron la tomografía de emisión de positrones (PET) para estudiar este problema y encontraron un metabolismo reducido de la glucosa en estructuras corticales y subcorticales en pacientes con EM y fatiga severa<sup>23</sup>. Otro estudio con RNM funcional encontró que los pacientes con fatiga tenían una menor activación de áreas corticales y talámicas durante la realización de tareas motoras simples, y que la menor activación se correlacionaba con la fatiga<sup>24</sup>.

### **Alteraciones de la conducción nerviosa central**

Otra posible explicación a la fatiga es un aumento en la demanda energética por la necesidad de compensar la espasticidad o porque los daños en el tracto piramidal conllevan una activación inadecuada de las motoneuronas alfa<sup>1</sup>.

Durante el ejercicio los pacientes con EM y fatiga tienen mayor sensación de esfuerzo que los controles, y esto se asocia a mayores aumentos en la amplitud del potencial motor evocado y en la duración del período refractario<sup>25</sup>.

### **Alteraciones del sistema nervioso periférico**

Aunque la EM es estrictamente una enfermedad del sistema nervioso central, puede haber fuentes pe-

riódicas de fatiga. Sharma y colaboradores publicaron en 1995<sup>26</sup> que la fatiga muscular es, al menos en parte, el resultado de un acoplamiento defectuoso del mecanismo de excitación-contracción, y de metabolismo muscular anormal.

Además, muchos pacientes con EM, al tener una baja tolerancia al ejercicio físico, tienden a reducir su actividad, por lo que en muchas ocasiones llegan a situaciones de inmovilización, que conlleva el síndrome de desacondicionamiento físico. Este síndrome se caracteriza por atrofia muscular de las fibras tipo I, fatiga muscular por menor capacidad oxidativa de la mitocondria, baja tolerancia al déficit de oxígeno y mayor dependencia de metabolismo anaerobio. Si un paciente permanece inmovilizado durante tres semanas puede llegar a perder el 50% de la fuerza muscular<sup>27</sup>.

Incluso sin llegar a la inmovilización total, los pacientes que por sus déficits neurológicos adoptan un estilo de vida sedentario, sufren un deterioro en su forma física, con atrofia muscular por desuso y debilidad generalizada<sup>6</sup>.

### **Depresión**

Numerosos estudios<sup>28,29</sup> encuentran correlaciones entre las puntuaciones de fatiga y depresión, pero no debemos olvidar que muchos cuestionarios para evaluar la depresión (por ejemplo, el inventario Beck de depresión) incluyen la fatiga como uno de sus síntomas, por lo que estas conclusiones pueden verse afectadas por problemas de validez. Sin embargo, los individuos deprimidos con EM que se tratan con antidepresivos muestran unos niveles de fatiga después del tratamiento menores que aquellos en los que la depresión no ha sido tratada.

### **Patrones de personalidad**

Recientemente, C. Pozzilli<sup>30</sup> presentó una comunicación en la que sugería que el rasgo de personalidad llamado alexitimia, que se define como una dificultad para identificar y describir los sentimientos a los demás, es más frecuente entre los pacientes que aquejan unos mayores niveles de fatiga.

### **Trastornos del sueño**

Clark y colaboradores<sup>31</sup> encontraron que entre el 25 y el 35% de los pacientes con EM experimentan interrupciones del sueño. Entre las causas más frecuentes describen la disfunción neurogénica de la vejiga, la espasticidad, los espasmos, la ansiedad, la depresión y el dolor. Menos frecuentes eran la apnea del sueño o el síndrome de piernas inquietas.

Kaynak y colaboradores estudiaron la calidad del sueño en 27 pacientes con EM y fatiga, 10 pacientes con EM sin fatiga y 13 controles sanos. Concluyeron

que la EM produce una fragmentación del sueño, tanto de la macro como de la microestructura, pudiendo explicar esto en parte la fatiga<sup>32</sup>.

Otro estudio con 16 pacientes encontró que la fatiga durante el día se relacionaba con el insomnio intermedio, que a su vez estaba relacionado con el dolor y con la nicturia<sup>33</sup>.

### Trastornos en la función neuroendocrina

Téllez y colaboradores estudiaron a 73 pacientes con EM progresiva y encontraron que aquellos con fatiga sostenida tenían niveles séricos medios de dihidroepiandrosterona y dihidroepiandrosterona-sulfato menores que los pacientes sin fatiga<sup>34</sup>.

Sin embargo, otros autores<sup>18</sup> no lograron detectar correlaciones entre anomalías del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y fatiga, aunque sí apreciaron una hiperreactividad a la hormona adrenocorticotropa en los pacientes con deterioro cognitivo.

### Trastornos respiratorios

Las complicaciones respiratorias son las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes con EM. Atelectasias, aspiración y neumonía se producen en pacientes con EM avanzada. Pero la debilidad en la musculatura respiratoria se puede producir en fases tempranas de la enfermedad, reduciendo la tolerancia al ejercicio y la capacidad aeróbica de los pacientes<sup>6</sup>.

### Fármacos

Muchos de los medicamentos habitualmente empleados para el tratamiento preventivo o sintomático de la esclerosis múltiple producen fatiga. Entre ellos, debemos destacar interferones, ansiolíticos, antiespásticos, y antiepilépticos<sup>5</sup>.

Rocca y colaboradores realizaron RNM funcional a pacientes aquejados de fatiga inducida por la inyección de interferón beta, encontrando que este efecto secundario se asocia con un reclutamiento anormal en el circuito fronto-talámico<sup>35</sup>.

## □ Tratamientos

El tratamiento de la fatiga es empírico, y exige un abordaje multifactorial con distintos tipos de actuaciones:

- Educación del paciente y su entorno para favorecer una mejor comprensión de este síntoma y permitir una mayor flexibilidad en los ritmos de actividad física y laboral. La aplicación de estrategias de conservación de la energía es una medida que muchos pacientes adoptan de forma intuitiva<sup>36</sup>, pero habría que identificar a aquellos que no lo hacen y enseñarles a optimizar el aprovechamiento de sus momentos de mayor energía, fragmentar las tareas

pesadas y planificar pequeñas pausas a lo largo del día. La terapia ocupacional puede resultar efectiva en el tratamiento de la fatiga<sup>37</sup>.

- Mejorar la calidad del sueño, mediante el adecuado diagnóstico y tratamiento de la nicturia, la espasticidad, el síndrome de piernas inquietas, la apnea del sueño, el dolor y otras causas de insomnio.

- Identificar la toma de fármacos que pueden producir fatiga (ansiolíticos, antiespásticos, antiepilépticos) y tratar de minimizar las dosis o, si es posible, retirarlos.

- Aconsejar el ejercicio rutinario de mantenimiento, pues un número cada vez mayor de estudios respaldan la utilidad de programas personalizados de entrenamiento aeróbico en la mejora sintomática de la fatiga y la calidad de vida de los pacientes<sup>38,39</sup>.

- Medidas de enfriamiento: el uso de prendas de enfriamiento pasivo puede ser de utilidad en los pacientes con especial sensibilidad al calor<sup>40</sup>.

Desde el punto de vista farmacológico, los tratamientos que se han utilizado son:

### Amantadina

La amantadina es un antivírico que tiene efecto agonista dopaminérgico y cuyo mecanismo de acción en la mejoría de la fatiga es desconocido. Normalmente, se comienza con 100 mg. a media mañana, pudiendo subir la dosis a dos comprimidos diarios, pero aconsejando no tomar la segunda dosis después de media tarde. Entre un 40 y un 60% de los pacientes notan una mejoría entre leve y moderada, y si después de un mes de tratamiento no se ha apreciado ningún beneficio, se aconseja suspender el tratamiento. Aquellos que responden al tratamiento pueden continuar con él de forma indefinida, aunque si se observa taquifilaxia es recomendable suspender el tratamiento durante al menos un mes. Entre los efectos adversos esperables podemos reseñar edema, dificultades de concentración, ansiedad e insomnio.

La revisión Cochrane sobre el tratamiento de la fatiga asociada a EM con amantadina concluye que la eficacia y tolerabilidad de la amantadina en el tratamiento de la fatiga no están bien documentadas. Aconsejan mejorar el conocimiento de los mecanismos que subyacen a la fatiga, mejorar las escalas de medida y realizar ensayos clínicos de buena calidad, ya que los existentes no están correctamente diseñados y están expuestos a sesgos<sup>41</sup>.

### Modafinilo

El modafinilo es un promotor del estado de vigilia cuyo mecanismo de acción no es bien conocido que está indicado para el tratamiento de la narcolepsia. Comenzó a usarse por vía compasiva para el tratamiento de la fatiga, basándose en los resultados

Tabla I Tratamientos empleados en la fatiga asociada a EM					
Tratamiento	Autor	Tipo de estudio	Nº de pacientes	Resultados	Comentarios
Amantadina	Murray	Aleatorizado, cruzado frente a placebo	32	60% prefirió la amantadina al placebo	
	Krupp	Grupos paralelos	93	79% prefirió la amantadina al placebo	
Modafinilo	Stankoff	Aleatorizado, doble ciego frente a placebo	115	No encontraron diferencias estadísticamente significativas	
	Rammohan	Cruzado, controlado con placebo	72	Mejoría de las puntuaciones MFIS y FSS	
Aminopiridinas	Goodman	Aleatorizado doble ciego	36	Mejoría de la fuerza muscular y de la velocidad de deambulación	Aún no están autorizadas
ISRS					No hay ensayos con esta indicación
Estrategias de conservación energética	Matuska	Estudio no controlado	54	Mejoría de la calidad de vida	
Ejercicio aeróbico	Petajan	Aleatorizado y controlado	54	Mejoría del rendimiento físico. No mejoraron las puntuaciones FSS	
Enfriamiento	MS Cooling Study Group	Aleatorizado y controlado	84	Ligera mejoría de las puntuaciones MFIS	

de un ensayo clínico conducido por Rammohan y colaboradores en el año 2002<sup>42</sup>. Sin embargo, un ensayo ulterior, doble ciego frente a placebo<sup>43</sup>, no ha sido capaz de demostrar una mejoría de las puntuaciones MFIS del fármaco activo frente al placebo. En cualquier caso, sería aconsejable que se realizaran nuevos estudios más prolongados en el tiempo, para aclarar definitivamente la potencial utilidad de este fármaco con esta indicación. Por el momento, pensamos que, dado que se trata de un fármaco bien tolerado, podría probarse su uso cuando la amantadina no resulta eficaz, especialmente cuando el paciente asocia la fatiga a una hipersomnia diurna idiopática. La dosis óptima oscila entre 100 y 200 mg. diarios, habiéndose observado que dosis de 400 mg. pueden causar un empeoramiento de la fatiga<sup>44</sup>.

### Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Ciertas sustancias de este grupo como la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina se han empleado también en el tratamiento empírico de la fatiga con resultados satisfactorios en casos puntuales<sup>45</sup>, aunque no existen ensayos clínicos bien diseñados que respalden esta práctica.

### Aminopiridinas

Las aminopiridinas, que son bloqueantes de los canales de potasio, han demostrado en varios ex-

perimentos que mejoran la conducción nerviosa en axones desmielinizados. Estudios preliminares han demostrado beneficios en los pacientes con EM y sensibilidad al calor<sup>46</sup>. Más recientemente, un estudio con 36 pacientes mostró que la Fampridina de liberación retardada producía una mejoría en la fuerza muscular en extremidades inferiores y en la velocidad de deambulación en los pacientes que recibieron medicación activa frente a los que tomaron placebo. Dosis superiores a 25 mg. se asociaron a convulsiones<sup>47</sup>.

### Conclusiones

Nos enfrentamos con un problema frecuente, incapacitante, complejo y de difícil manejo. Parte de la incertidumbre que persiste a pesar de los crecientes esfuerzos de la comunidad científica en aclarar la fisiopatología de este síntoma se debe a la escasez de estudios bien diseñados a los ojos de la Medicina Basada en la Evidencia y con un número suficiente de sujetos. Posiblemente, para ello se haría necesaria la colaboración de varios centros y una metódica caracterización clínica de los sujetos a estudiar.

Para poder aproximarnos de forma ordenada al paciente que aqueja fatiga, podríamos seguir el esquema propuesto por la guía de práctica clínica del Multiple Sclerosis Council<sup>5</sup>, que aconseja revisar las siguientes dimensiones de la fatiga en cada paciente:

A) Dimensiones de la salud física, buscando enfermedades concomitantes que pudieran causar o agravar la fatiga, tales como infecciones, anemia, alteraciones tiroideas, enfermedades cardiovasculares, pulmonares, renales o hepáticas. Asimismo, debemos tratar de reajustar el tratamiento farmacológico y eliminar o minimizar las posibles causas yatrógenas de fatiga, especialmente cuando la fatiga sea la principal queja del paciente.

B) Dimensiones de salud psicológica, tratando de corregir en lo posible la ansiedad, el estrés y la depresión antes de asumir que la fatiga es primariamente debida a la EM.

C) Dimensión del sueño: en la EM pueden producirse desórdenes del sueño primarios y secundarios cuya identificación puede ser difícil, precisando una aproximación estructurada que incluya una evaluación general médica y psicológica, una his-

toria del sueño tanto por el paciente como por su pareja, y una evaluación de la somnolencia diurna.

D) Dimensión esclerosis múltiple:

- Fatiga primaria de la EM: la fatiga puede aparecer muy precozmente en la enfermedad, incluso antes del diagnóstico, y tiende a persistir en el tiempo. Su fisiopatología aún es incierta.

- Fatiga secundaria a la esclerosis múltiple: debida al desacondicionamiento por inmovilización, a la afectación de la musculatura respiratoria o a la espasticidad.

E) Dimensión medio ambiente: considerar el efecto de los aumentos de temperatura en la fatiga de cada paciente.

Una vez aislada la fatiga primaria de la EM, sería también deseable poder aplicar pruebas objetivas que nos ayudasen a cuantificarla de manera fiable, y llevar a cabo nuevos estudios que ayudaran a esclarecer el origen de este problema.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler* 2003; 9: 219-227.
- 2.- Metz LM, Patten SB, Archibald CJ, Bakker JI, Harris CJ, Patry DG, Bell RB, Yeung M, Murphy WF, Stolan CA, Billesberger K, Tillotsun L, Peters S, McGowan D. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (2004); 75: 1045-1047.
- 3.- Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 435-437.
- 4.- Krupp LB, Christodoulou C. Fatigue in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001; 1: 294-298.
- 5.- Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines: Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis Washington (DC), Paralyzed Veterans of America; 1998: 1-33.
- 6.- Koseoglu BF, Gokkaya NK, Ergun U, Inan L, Yesiltepe E. Cardiopulmonary and metabolic functions, aerobic capacity, fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006; 114 (4): 261-267.
- 7.- Téllez N, Río J, Tintoré M, Nos C, Galán I, Montalban X. Fatigue in multiple sclerosis persists over time: a longitudinal study. *J Neurol* 2006; 253 (11): 1466-1470.
- 8.- Lerdal A, Gullowsen E, Krupp L, Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14 (12): 1338-1343.
- 9.- Trojan DA, Arnold D, Collet JP, Shapiro S, Bar-Or A, Robinson A, Le Cruguel J-P, Ducruet T, Narayanan S, Arcelin K, Wong AN, Tartaglia MC, Lapierre Y, Caramanos Z, Da Costa D. Fatigue in multiple sclerosis: association with disease-related, behavioural and psychosocial factors. *Mult Scler* 2007; 13: 985-995.
- 10.- Wessely S. The measurement of fatigue and chronic fatigue syndrome. *J R Soc Med* 1992; 85 (4): 189-190.
- 11.- Greim B, Benecke R, Zetl UK. Qualitative and quantitative assessment of fatigue in multiple sclerosis (MS). *J Neurol* 2007; 254 Suppl 2: II58-II64.
- 12.- Iriarte J, Katsamakos G, de Castro P. The Fatigue Descriptive Scale: a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5: 10-16.
- 13.- Martínez-Martin P, Catalan MJ, Benito-León J, Ortega A, Zamarbide I, Cubo E. Impact of fatigue in Parkinson's disease: the Fatigue Impact Scale for Daily Use. *Qual Life Res* 2006; 15: 597-606.
- 14.- Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verzo R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler* 2005; 11: 76-80.
- 15.- Kos D, Nagels G, D'Hooghe MB, Duportail M, Kerckhofs E. A rapid screening tool for fatigue impact in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2006 17; 6: 27.
- 16.- Kasatkin DS, Spirin NN. Possible mechanisms of the formation of chronic fatigue syndrome in the clinical picture of multiple sclerosis. *Neurosci Behav Physiol* 2007; 37 (3): 215-219.
- 17.- Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced

- sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* 2002; 25: 154-159.
- 18.- Heesen C, Nowrath L, Reich C, Bauer N, Schulz K-H, Gold SM. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 34-39.
  - 19.- Filippi M, Rocca MA. Toward a definition of structural and functional MRI substrates of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2007; 263 (1-2): 1-2.
  - 20.- Dickinson CJ. Chronic fatigue syndrome- aetiological aspects. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 257-267.
  - 21.- Tedeschi G, Dinacci D, Lavorgna L, Prinster A, Savetier G, Quattrone A, Livrea P, Messina C, Reggio A, Servillo G, Bresciamorra V, Orefice G, Paciello M, Brunetti A, Paolillo A, Coniglio G, Bonavita S, Di Costanzo A, Bellacosa A, Valentino P, Quarantelli M, Patti F, Salemi G, Cammarata E, Simone I, Salvatore M, Bonavita V, Alfano B. Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability. *J Neurol Sci* 2007; 263 (1-2): 15-19.
  - 22.- Niepel G, Tench ChR, Morgan PS, Evangelou N, Auer DP, Constantinescu CS. Deep gray matter and fatigue in MS: a T1 relaxation time study. *J Neurol* 2006; 253 (7): 896-902.
  - 23.- Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, Plohmann A, Dellas S, Maguire RP, Missimer J, Radu EW, Steck A, Leenders KL. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 1997; 48: 1566-1571.
  - 24.- Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, Comi G. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2002; 15: 559-567.
  - 25.- Thiebaut-Greot M, Sacco P, Kermodé AG, Archer SA, Byrnes ML, Guilfoyle A, Mastaglia FL. Central motor drive and perception of effort during fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253 (8): 1048-1053.
  - 26.- Sharma KR, Kent-Braun J, Mynhier MA, Weiner MW, Miller RG. Evidence of abnormal intramuscular component of fatigue in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1995; 18 (12): 1403-1411.
  - 27.- Evans WJ, Lambert CP. Physiological basis of fatigue. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86 (1 Suppl): S 29-46.
  - 28.- Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F, Vandenberghe N, Anxionnat R, Vespignani H. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *J Neurol Sci* 2006 Apr 15; 243 (1-2): 39-45.
  - 29.- Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe MB, Ilsbrouck S. Origin of Fatigue in Multiple Sclerosis: Review of the Literature. *Neurorehabil Neural Repair* 2007 Apr 4.
  - 30.- Pozzilli C. Personality and fatigue. *Mult Scler* 2007 13, Suppl 2, S20.
  - 31.- Clark CM, Fleming JA, Li D, Oger J, Klonoff H, Paty D. Sleep disturbance, depression and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49 (6): 641-643.
  - 32.- Kaynak H, Altıntaş A, Kaynak D, Uyanik O, Saip S, Ağaoğlu J, Onder G, Siva A. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006; 13 (12): 1333-1339.
  - 33.- Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12 (4): 481-486.
  - 34.- Téllez N, Comabella M, Julià E, Río J, Tintoré M, Brieva L, Nos C, Montalban X. Fatigue in progressive multiple sclerosis is associated with low levels of dehydroepiandrosterone. *Mult Scler* 2006; 12 (4): 487-494.
  - 35.- Rocca MA, Agosta F, Colombo B, Mezzapesa DM, Falini A, Comi G, Filippi M. fMRI changes in relapsing-remitting multiple sclerosis patients complaining of fatigue after IFNbeta-1a injection. *Hum Brain Mapp* 2007; 28 (5): 373-382.
  - 36.- Matuska K, Mathiowetz V, Finlayson M. Use and perceived effectiveness of energy conservation strategies for managing multiple sclerosis fatigue. *Am J Occup Ther* 2007; 61 (1): 62-69.
  - 37.- LaBan MM, Martin T, Pechur J, Sarnacki S. Physical and occupational therapy in the treatment of patients with multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998; 9 (3): 603-614.
  - 38.- Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39 (4): 432-441.
  - 39.- Newman MA, Dawes H, van den Berg M, Wade DT, Burridge J, Izadi H. Can aerobic treadmill training reduce the effort of walking and fatigue in people with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler* 2007; 13 (1): 113-119.
  - 40.- NASA/MS Cooling Study Group. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology* 2003; 60: 1955-1960.
  - 41.- Pucci E, Branãs P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 24; (1): CD002818.
  - 42.- Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollack CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two-centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 179-183.
  - 43.- Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, Moreau T, Pelletier J,



- Lubetzki C, Clanet M; French Modafinil Study Group. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005; 64 (7): 1139-1143.
- 44.- Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Ziplo HT, Maide EM. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol* 2002; 249 (8): 983-987.
- 45.- Romani A, Bergamaschi R, Candeloro E, Alfonsi E, Callieco R, Cosi V. Fatigue in multiple sclerosis: multi-dimensional assessment and response to symptomatic treatment. *Mult Scler* 2004; 10 (4): 462-468.
- 46.- Bever CT, Young D, Anderson PA, Krumholz A, Conway K, Leslie J, Eddington N, Plaisance KI, Panitch HS, Dhib-Jalbut S. The effects of 4-aminopyridine in multiple sclerosis patients: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, concentration-controlled, crossover trial. *Neurology* 1994; 44 (6): 1054-1059.
- 47.- Goodman AD, Cohen JA, Cross A, Vollmer T, Rizzo M, Cohen R, Marinucci L, Blight AR. Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Mult Scler* 2007; 13 (3): 357-368.