

**FATIGA EN ENFERMEDADES NEUROLOGICAS:  
HALLAZGOS CLINICOS ESPECIFICOS Y RESPUESTA A  
AMANTADINE EN ENFERMEDAD DE PARKINSON, ESCLEROSIS  
MULTIPLE Y ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA.**

**Tesis Doctoral**  
***Autor: J.L. DOBATO AYUSO***  
***Director: Prof. Dr. Santiago Gimenez-Roldán***

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

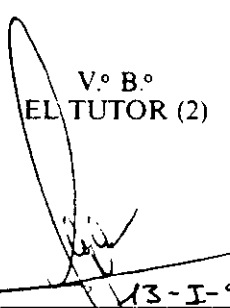
D. SANTIAGO GIMÉNEZ-ROLDÁN, PROFESOR JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN, Y PROFESOR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

C E R T I F I C A: Que D. JOSE LUIS DOBATO AYUSO, ha realizado bajo su TUTELA y DIRECCION el trabajo titulado:

"FATIGA EN ENFERMEDADES NEUROLOGICAS: HALLAZGOS CLÍNICOS ESPECIFICOS Y RESPUESTA A AMANTADINE EN ENFERMEDAD DE PARKINSON, ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA".


Y considera este trabajo satisfactorio para ser presentado como TESIS DOCTORAL, en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Vº Bº  
EL TUTOR (2)



Fdo.: 13-I-94  
(fecha y firma)  
D.N.I.: 2.463.792

El Director de la Tesis



Fdo.: 13-I-94  
(fecha y firma)  
D.N.I.: 2.463.792

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

Prof. Dr. Carlos Perezagua Clamórand, Director del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la UCM

Informa: que una vez examinado el trabajo presentado por D. Jose Luis Dobato Ayuso, titulado: "Fatiga en enfermedades neurológicas: hallazgos clínicos específicos y respuesta a amantadine en enfermedad de parkinson, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica", dirigido por el Prof. Dr. Santiago Gimenez-Roldán, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión  
Consejo Departamento

22 de febrero de 1994

El Director del Departamento



Prof. Carlos Perezagua  
Fdo.:  
(fecha y firma)

A CRISTINA , sin cuya paciencia y enorme colaboración hubiera sido imposible realizar este trabajo.

Y a nuestras hijas, BLANCA y CRIS ,a pesar de las cuales lo pudimos terminar...

## AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Santiago Jimenez-Roldán, profesor jefe del servicio de Neurología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, director de esta tesis doctoral, mi maestro y amigo, por su enorme colaboración y estímulo en la realización de este trabajo y su guía inestimable en el conocimiento en este y otros campos de la Neurología.

A la Dra. Dolores Mateo, jefe clínico del servicio de Neurología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, también amiga personal y mi maestra en los a menudo difíciles caminos del conocimiento neurológico, por su gran estímulo y colaboración en la realización de esta tesis.

A mis amigas y colegas las Dras. Yanira Perez-Guilabert y Clara de Andrés, por su colaboración y ayuda en la selección y recogida de casos para la realización de este trabajo.

A la Srta. Nico Muñoz, la mejor "neurosecretaria" del país, por su enorme ayuda en la resolución de todos los trámites burocráticos que ha conllevado esta tesis.

Y cómo no , a Cristina, mi esposa, por su enorme paciencia conmigo y nuestras hijas en las horas que he dedicado a este trabajo, y su inestimable colaboración en el mecanografiado e informatización de éste, sin la cual me hubiera sido imposible su realización...

## INDICE

1.- <i>INTRODUCCION</i> .....	1
2.- <i>ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA</i>	
2.1.- <i>FATIGA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON</i> .....	4
2.1.1.- <i>NEUROQUIMICA</i> .....	7
2.1.2.- <i>NEUROFISIOLOGIA</i> .....	8
2.1.3.- <i>NEUROPSICOLOGIA</i> .....	11
2.1.4.- <i>OTRAS TEORIAS</i> .....	14
2.1.5.- <i>NEUROANATOMIA</i> .....	15
2.1.6.- <i>NEUROFARMACOLOGIA</i> .....	16
2.2.- <i>FATIGA EN ESCLEROSIS MULTIPLE</i> .....	18
2.2.1.- <i>NEUROQUIMICA</i> .....	24
2.2.2.- <i>NEUROPSICOLOGIA</i> .....	28
2.2.3.- <i>NEUROFISIOLOGIA</i> .....	32
2.2.4.- <i>OTRAS TEORIAS</i> .....	35
2.2.5.- <i>NEUROANATOMIA</i> .....	36
2.2.6.- <i>NEUROFARMACOLOGIA</i> .....	37

2.3.- <i>FATIGA EN ESCLEROSIS LATERAL</i>	
<i>AMIOTROFICA</i> .....	42
3.- <i>HIPOTESIS DE TRABAJO</i> .....	47
4.- <i>MATERIAL Y METODOS</i> .....	49
4.1.- <i>PROTOCOLO</i> .....	54
5.- <i>RESULTADOS</i>	
5.1.- <i>ENFERMEDAD DE PARKINSON</i> .....	56
5.2.- <i>ESCLEROSIS MULTIPLE</i> .....	68
5.3.- <i>ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA</i> .....	78
5.4.- <i>ANALISIS COMPARATIVO: FATIGA EN EP, EM Y ELA</i> . . .	87
6.- <i>DISCUSION</i>	
6.1.- <i>FATIGA Y GANGLIOS BASALES</i> .....	93
6.2.- <i>FATIGA Y CONDUCCION CENTRAL</i>	
<i>(SUBSTANCIA BLANCA)</i> .....	100
6.3.- <i>FATIGA Y MOTONEURONA ESPINAL</i> .....	105

6.4.- FISIOPATOLOGIA DE LA FATIGA EN ALGUNAS ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO .....	109
7.- CONCLUSIONES .....	121
8.- BIBLIOGRAFIA .....	124

# **INTRODUCCION**



## INTRODUCCION

La fatiga es un término difícil de definir. Algunos autores generalmente hacen énfasis en el aspecto motor y la definen como "enlentecimiento y/o empeoramiento de la ejecución, tras una actividad prolongada" (Sandroni et al, 1992). Otros interpretan el término en su acepción subjetiva ("sensación de cansancio o falta de energía mayor de lo que sería de esperar en relación con la intensidad del esfuerzo necesario para realizar determinada prueba, o con el grado de invalidez"- Canadian Research Group on Fatigue in Multiple Sclerosis, 1987-). Desde la semiología neurológica, denota tanto un síntoma motor, con base en la motoneurona o en la unión neuromuscular (disminución de fuerza muscular tras ejercicio físico mantenido, llegando a la "parálisis inducida por el ejercicio" de la miastenia gravis, p. ej.), -como un síntoma subjetivo, dependiente del estado motivacional y de atención del sujeto (Cohen y Fisher, 1989). Es un síntoma inespecífico, pero extraordinariamente prevalente en muy diversas enfermedades neurológicas y sistémicas, no necesariamente relacionado con depresión (Krupp et al, 1988; Krupp, La Rocca et al, 1989). Recientemente se ha identificado un "síndrome de fatiga crónica", cuya sintomatología predominante sería precisamente la fatiga (Holmes et al 1988; Manu et al

1988), y cuya etiología parece ser vírica (Prasher, Smith y Findley, 1990)).

Cuando el síntoma fatiga expresa una disminución en la ejecución motora, su objetivación clínica e instrumental puede ser relativamente viable. Por el contrario, cuando la fatiga denota un síntoma a nivel de funciones cognitivas y/o emocionales, resulta mucho más difícil de medir. En este sentido, recientemente se ha validado una escala para fatiga (Krupp et al., 1989), que aparentemente discrimina entre la fatiga que puedan sufrir a lo largo de las actividades de la vida diaria personas sanas (evidentemente, todos nos fatigamos en determinadas circunstancias), pacientes con afecciones psicógenas (p.ej, depresión) y pacientes con enfermedades orgánicas, siendo incluso capaz de discriminar entre la fatiga de una enfermedad sistémica como el lupus eritematoso diseminado y de una enfermedad neurológica como la esclerosis múltiple.

El tratamiento del síntoma fatiga ha sido poco estudiado. Se ha descrito que el amantadine, un antivírico cuyo uso fundamental en neurología se encuentra en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson (Koller, 1992)- un proceso en el que también se ha descrito fatiga como un síntoma importante ( Marsden et al 1988, Kritchley et al 1992)-, mejora la fatiga asociada a esclerosis múltiple (Rossenberg y Appenzeller, 1988; Cohen

y Fisher, 1989; Chiba et al, 1992) y del síndrome postpolio, una enfermedad de motoneurona de base infecciosa (Dunn, 1991).

Nosotros nos hemos concentrado en la fatiga como fenómeno motor. En vista de lo heterogeneo de las afecciones neurológicas en la que se oculta su presencia, hipotetizamos que sus rasgos clínicos, su fisiopatología y, eventualmente, su respuesta a fármacos aparentemente útiles en su control sintomático podrán indicar el caracter heterogéneo de este síndrome.

En este estudio se plantea conocer la intensidad y características de la fatiga, y la respuesta al tratamiento con amantadine, (medidas objetivamente), en tres enfermedades neurológicas distintas, y cuyo sustrato anatómico también es diferente: enfermedad de Parkinson (EP), esclerosis múltiple (EM) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA); afecciones cuyo sustrato anatómico lesional, sería respectivamente, los ganglios basales, substancia blanca y motoneurona espinal.

**ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA**  
**(Revisión Bibliográfica)**

# **FATIGA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON**

## **FATIGA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Aunque en la Enfermedad de Parkinson (EP) sea un síntoma frecuentemente olvidado (Kritchley et al, 1991), la existencia de fatigabilidad motora fué ya demostrada a principios de siglo por Kinnier Wilson, usando un dinamómetro y, posteriormente, por Schwabb con el bulbo de un esfingomanómetro (Schwabb et al., 1959), de forma que, al realizar contracciones musculares sucesivas, la fuerza de cada contracción resulta ser menor, respecto a controles normales.

Se ha sugerido que la fatiga es más intensa en grados moderados o severos de parkinsonismo, y su relacion con la acinesia más que con cualquier otro signo cardinal de la enfermedad (Marsden et al, 1982), posiblemente traduciéndo un defecto en la energización mantenida de los programas motores organizada en el área motora suplementaria. Es un síntoma que se encuentra influído por los ritmos circadianos aunque no todos los autores estén de acuerdo en este punto (Vanhilten, 1993) y, en el que se aprecia un efecto beneficioso del sueño, y por tanto , aparece por ello influído por los cambios diurnos del metabolismo de la dopamina (DA), variaciones

cronobiológicas en la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos y fluctuaciones en la actividad monoaminoxidasa (MAO) (Kritchey et al, 1991). Aparentemente era un síntoma particularmente intenso en el parkinsonismo postencefalítico (Sainton y Schulmann, 1924). Recientemente, se ha propuesto que la fatiga puede representar un patrón peculiar dentro de las fluctuaciones motoras (Marsden et al, 1982). Ha podido también objetivarse como una respuesta electromiográfica anormal en pacientes con EP sometidos a un esfuerzo muscular sostenido (Visser y de Rijke, 1974).

Su primera manifestación es, a menudo, una sutil dificultad para el mantenimiento de dos actividades motoras simultáneas, mientras que es posible que un sólo movimiento, efectuado de forma aislada, no induzca fatiga (Schwab, Chafetz y Walker, 1954). En este sentido es llamativo que en la EM, la fatiga empeora casi selectivamente en tests de "doble seguimiento mental" como Trail Making B y Stroop test (Denicoff et al 1987; Cohen y Fisher, 1989). Conforme avanza la enfermedad, la fatiga aumenta también en intensidad, siendo, para Marsden et al, (1982) un componente fundamental en la micrografía y en la monotonía del habla que aparece tras estar ejerciendo estas actividades durante algún tiempo; y por otro lado, la fatiga puede hacer aparecer todo el cortejo sintomático de un paciente en grado extremo en un

determinado momento " viendo evolucionar la enfermedad, en el paciente fatigado, en el plazo de minutos lo que normalmente vá a tardar años en desarrollarse" (Marsden et al, 1982).

Aunque Schwab, England y Peterson (1959) relacionan la fatiga de la EP con la que se manifiesta en la miastenia gravis (MG), hay importantes diferencias. En efecto, a diferencia del miasténico, el enfermo parkinsoniano puede, siquiera brevemente, superar la fatiga con un esfuerzo de voluntad. A pesar de la instauración incluso de una aparente parálisis inducida por la fatiga en la EP, la respuesta electromiográfica del músculo es normal, de manera que los potenciales de unidad motora (PUMs) tras estimulación repetitiva del nervio no decaen en su amplitud. Sin embargo, la variación diurna de la fatiga en la EP es casi tan pronunciada como en la MG, mientras que en ambas entidades la instauración de la fatiga y su recuperación con el descanso tienen un curso comparable en el tiempo.

Para Marsden et al (1982), existe además otro tipo de fatiga parkinsoniana, más "neuropsicológica": la fatiga descrita en primer término sería más "miasteniforme", centrada en aspectos motores o premotores, pero limitada al campo de la actividad motora, mientras que habría además, otro



tipo de fatiga caracterizado por postración y carencia de "fuerza vital", una fatiga "neurasténica", para diferenciarla de la anterior, o "exhaustación parkinsoniana".

Ambos tipos de fatiga responden a la terapia dopaminérgica y al descanso, si bien el beneficio de la terapia con l-dopa sólo dura unos años, contribuyendo luego la reaparición de la fatiga al desarrollo de fluctuaciones en la respuesta (Marsden et al, 1982). No hay estudios de respuesta de la fatiga de la EP al amantadine, si bien este se ha usado clásicamente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

### ***NEUROQUIMICA***

Hemos señalado antes que la fatiga en la EP pudiera tener que ver con cambios en el metabolismo de la dopamina (DA), sensibilidad de receptores de DA y actividad MAO, en relación con el ritmo circadiano y al beneficio del sueño, el cual mejora más la fatiga parkinsoniana que cualquier otro síntoma de la enfermedad (Kritchley et al, 1991).

Se había aventurado la hipótesis, de que los cambios en la neuromelanina ( un producto intermedio de la vía dopaminérgica nigroestriada) pudieran influir en la fatiga de la EP, bien por el propio defecto bioquímico de la enfermedad en sí, o por el uso de benzeraside como inhibidor de la dopadecarboxilasa, que también puede disminuir los niveles de melatonina y serotonina. Sin embargo, los niveles de melatonina no varían significativamente entre enfermos parkinsonianos fatigados, no fatigados y bajo tratamiento con benzeraside (Kritchley et al, 1991). Por lo tanto , el defecto neuroquímico subyacente a la fatiga en la EP podría deberse al fallo en algún otro neurotransmisor, hasta la fecha no identificado.

### ***NEUROFISIOLOGIA***

Desde un punto de vista neuromuscular, se demuestra electromiográficamente que, en pacientes con enfermedad de Parkinson, en lugar de producirse la respuesta normal a la fatiga de la unidad motora ( disminución en la frecuencia de descarga y aumento de amplitud), se produce una respuesta paradójica, disminuyendo tanto la frecuencia como la amplitud; lo primero por fatiga neuronal, y lo segundo por fallo en la normal activación de los músculos agonistas, que se activan en condiciones normales a fin de

mantener la potencia de un músculo fatigado (Visser y De Rijke, 1974). Sin embargo, no han podido demostrarse decrementos en los PUMS con estimulación nerviosa repetida, típicos de la fatigabilidad neuromuscular (Schwab, England y Peterson, 1959)

Desde un punto de vista central se ha demostrado un alargamiento del potencial P300 en EP. Los P300 son potenciales evocados de larga latencia, que reflejan actividades de procesamiento de la información, relacionados con su recogida, orientación, evaluación de estímulos y toma de decisiones, y que se relacionan, por tanto, con el nivel cognitivo del paciente (Hansch et al., 1982). Se sabe que están alterados en la enfermedad de Alzheimer y alcoholismo, entre otras situaciones, (Pfefferbaum, 1979; Syndulko et al, 1982). Además, están alterados en entidades que cursan con "fatiga central" como en la EM y síndrome de fatiga crónica, no así en procesos "funcionales" como depresión (Levit et al., 1973; Weregger y Cohen, 1978; Teutin y Levit 1979; Giedke et al., 1981; Roth et al., 1981; Pfefferbaum, Ford et al., 1984; Pfefferbaum, 1986; El Masioui y Leserve 1988; Paterson et al., 1988; Wesseley y Powell, 1989; Prasher, Smith y Finley, 1990; Sandroni et al; 1992).

El estudio de los P300 proporciona un método fiable de medir deterioro cognitivo independientemente de la actividad motora. Pues bien, se demuestra alargamiento de los P300 en la EP, aunque en menor grado que en la enfermedad de Alzheimer, encontrándose una clara correlación entre este alargamiento y el test "dígito-símbolo", que mediría también función hemisférica global. Este alargamiento traduciría la lentitud mental global que se produce en el paciente parkinsoniano (Sternberg, 1969; Wilson et al; 1980; Cummings, 1984; Cummings y Benson, 1986) acorde con el concepto de deterioro cognitivo subcortical, no relacionado directamente con lentitud motora ( Hansch et al.,1982).

Si bien no hay estudios de afectación selectiva de los P300 en pacientes de EP fatigados respecto a controles en condiciones basales, cabe la posibilidad de que estos potenciales , ya basalmente deteriorados por la propia enfermedad, se deterioren aún más en condiciones de fatiga. Cuándo la razón que se aduce para su alteración en la EM es la afectación por el proceso desmielinizante de las vías de conexión hemisférica mediadores de estos potenciales, y que la función de estas vías se deterioraría aún más en condiciones de fatiga, no sería de extrañar que un proceso similar se pudiera producir cuándo estas conexiones estuvieran deterioradas por un proceso

degenerativo como la EP, en vez de desmielinizante, como la EM.

## **NEUROPSICOLOGIA**

El tiempo de reacción (RT) se define como el tiempo que tarda un individuo en tomar una decisión única respecto a la presentación de un estímulo. (Botez et al, 1991). El tiempo de reacción electivo ("choice reaction time"; CRT) incluye una variación en la respuesta dependiendo del estímulo presentado , de forma que el sujeto tiene que decidir entre varias posibles respuestas. (Suci, Davidoff y Surwillo, 1960). El tiempo de movimiento ("movement time"; MT) es el tiempo que tarda un individuo en realizar un movimiento concreto (Hamser y Benton, 1977).

Estos parámetros no son susceptibles de aprendizaje y no sufren efecto placebo, siendo los tiempos de reacción (RT y CRT) tests cognitivos, que miden la velocidad y eficacia del procesamiento de información teniendo una relación directa con el IQ, el nivel de atención y la rapidez del proceso mental (Benton y Blackburn, 1957; Jensen y Munro, 1979; Vernon, 1981; Vernon, 1983; Ladurne, Tschinker y Klebb, 1985; Baker, Maurissen y Chrzan, 1986), mientras que el MT evalúa estrictamente habilidades motoras (Hamser y

Benton, 1977).

Cuando existe fatiga en enfermedades del SNC, como en la EM, se produce una disminución de la atención y alargamiento de los RT en condiciones de fatiga, en un rango estadísticamente significativo respecto de controles normales (Jennekens-Schinkele et al, 1988; Sandroni et al, 1992).

Se sabe, por otro lado, que en la EP existe, de forma basal, una prolongación de los RT (Cassell, Shaw y Stern, 1973; Velasco y Velasco, 1973; Potvin y Tourtelotte, 1975; Flowers, 1976; Evarts, Teravainen, Beuchert y Calne, 1979), siendo esta alteración tanto más acusada cuánta mayor es el grado de bradicinesia que presenta el paciente, aunque no se ha conseguido establecer una correlación estrictamente lineal entre ambos parámetros. Los resultados son contradictorios respecto al CRT (Evarts et al., 1981) y al RT con señal de aviso previa (Heilman et al. 1976). Posiblemente, estos resultados contradictorios pudieran estar en relación con la mayor intensidad de afectación de sistemas atencionales autoevocados que exoevocados en la EP (Hernandez Peón 1969; Heilmane et al., 1976) y con la afectación funcional frontal más dorsolateral que orbitomesial en la EP (Feldman et al., 1986).

A nivel experimental, también se pone de manifiesto la relación entre los mecanismos dopaminérgicos y los RTs ( Amalric y Koob, 1987; Sawaguchi, 1987; Rinne et al, 1989;). Así, los RTs y MTs mejoran con terapia dopaminérgica, siendo esta mejoría mayor en los MTs que en los RTs (Velasco y Velasco 1973). En este sentido, en un reciente trabajo de Botez, (Botez et al, 1991) se miden RTs y MTs basalmente y en respuesta al amantadine en un grupo de pacientes con atrofia olivopontocerebelosa (OPCA) y ataxia de Friedreich (AF), presuponiendo en ambas enfermedades un defecto dopaminérgico en base al hallazgo de disminución de ácido homovanílico en el LCR en ambas entidades (Botez, Botez y Parent, 1988; Botez, 1989). Ambos grupos de pacientes mejoran la eficiencia del MT con amantadine, pero sólo los RT son modificados en OPCA cuando se asociaba parkinsonismo, deduciéndose que la diferencia de respuesta en ambas entidades se basa en la afectación de vías de neurotransmisión distintas (ver neuroanatomía)

En general, se deduce que la fatiga que aparece como consecuencia de la afectación del SNC en la EM se manifiesta por trastornos en la alerta y la atención ,y en el tiempo central de procesamiento, conllevando todo ello alteraciones significativamente importantes en medidas objetivas de estos procesos atencionales (RTs y P300, así como tests de "doble

seguimiento", Stroop y Trail Making-)(Denicoff et al 1987; Jennekens-Schinkele et al, 1988; Cohen, Fisher, 1989; Sandoni et al 1992;); es curioso que, si bien no existen estudios de fatiga respecto a estos parámetros en EP, los mecanismos atencionales, el tiempo central de proceso y las tareas de doble seguimiento están afectados de forma basal en EP dentro del contexto de la "demencia subcortical " característica de la EP y parkinsonismos( Cummings y Benson 1984; Cummings 1986). Por tanto, si estan afectadas las conexiones que subyacen a estos mecanismos por el proceso degenerativo de base, de alguna manera predispondrían al paciente parkinsoniano a la fatiga central o "cognitiva"

### ***OTRAS TEORIAS***

El hecho de que la fatiga fuera un trastorno prominente del parkinsonismo postencefalítico, un proceso presumiblemente causado por el virus de la influenza (Sainton y Schulmann 1924), nos hace especular si de existir alguna relación la fatiga de la EP con el síndrome de fatiga crónica , también hipotéticamente causado por un virus.



## **NEUROANATOMIA**

Las vías dopaminérgicas que se suponen involucradas en las alteraciones de los P300 y los RTs en la EP, constituyen un bucle complejo o cognitivo (Rinne et al; 1989; Botez et al; 1991 ); constituido por la pars medial de la sustancia negra - núcleo caudado y sistema límbico - córtex prefrontal. Sería diferente del bucle motor, que partiendo de la pars lateral de la sustancia negra llega al putamen y, desde este, a través de tálamo, a las áreas premotoras y motoras suplementarias.

En la OPCA se afectaría además, la vía núcleo fastigial - locus coeruleus contralateral, noradrenérgica, que sería por otro lado, la única vía afectada en la ataxia de Friedreich. Ambas vías mejorarían su actividad con amantadine, en base al estímulo que este fármaco proporciona para la liberación de ambos neurotransmisores. Su resultado sería la mejoría de MTs y RTs en la OPCA; donde ambas vías se encuentran afectas) pero solo de MTs en la ataxia de Friedreich, donde solo está afectada la vía noradrenérgica (Botez et al; 1991)

## NEUROFARMACOLOGIA

Son muy escasos los estudios sobre la acción del amantadine en la fatiga parkinsoniana. Para algunos autores, la fatiga parkinsoniana mejora con L-dopa, en un grado similar a la acinesia (Marsden, 1982), tanto en la variedad de fatiga "miasteniforme", como en la de "postración y falta de fuerza vital". La fatiga suele reaparecer tras algunos años de tratamiento, y entonces contribuye a las fluctuaciones en la respuesta (Marsden 1982).

El amantadine se comienza a usar en el tratamiento de la EP en 1969 por Schwab (Coler 1992). Tiene una eficacia similar a los anticolinérgicos, pero menor que la L-Dopa. Se usa a una dosis de 200-300mgr/día.

Los efectos secundarios son leves, reversibles y bien tolerados e incluyen edema maleolar, livedo reticularis, boca seca, disquinesias y leves cambios en estado mental. Su limitación fundamental es la aparición de tolerancia a los pocos meses de ser iniciado el tratamiento como monoterapia. Su indicación más extendida en la EP es retrasar el tratamiento con L-Dopa en pacientes cuyo síntoma predominante es rigidez y bradicinesia (Varon y

Jackobs, 1991; Koller, 1992).

Los mecanismos por los cuales el amantadine podría mejorar MT y RT en la OPCA serían los siguientes:

- a) Efecto antivírico,( en base a impedir la liberación del ácido nucleico vírico al interior de la célula -Paterson et al., 1988-) poco probable
- b) Aumento de GABA
- c) Aumento de dopamina (Von Voigtlander et al, 1970)
- d) Aumento de noradrenalina
- e) Y también por bloqueo de los receptores NMDA de glutamato (al igual que su análogo, la memantina, lo hace ) (Botez et al, 1991). Si bien este efecto sería neuroprotector, impidiendo el efecto adverso que pudiera tener el acúmulo excesivo de glutamato a nivel de las neuronas del SNC (Kornhuber et al., 1991; Stoof et al., 1992).

# **FATIGA EN ESCLEROSIS MULTIPLE**

## **FATIGA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

La fatiga es un síntoma muy frecuente en la EM (Giesser, 1985; Rossenbeg y Apenzeller, 1988; Krupp et al, 1988, Cohen y Fisher, 1989), estimándose que, del 60 al 90% de los pacientes, se quejan de fatiga (Murray, 1984; Lee et al 1987; Rossenberg y Apenzeller, 1988). Es uno de los síntomas más invalidantes para muchos pacientes (Krupp et al, 1988). En el 32% es la primera queja, en algunas series (Murray, 84), hasta el punto que algunos autores se plantean el diagnóstico diferencial de la EM en las primeras etapas con el síndrome de fatiga crónica, postulando la práctica de estudios neurofisiológicos (potenciales evocados somatosensitivos -PESS-) para realizar el diagnóstico diferencial entre ambas entidades (Prasser et al, 1990). Por tanto, su manejo adecuado mejoraría la calidad de vida de estos pacientes (Freal et al, 1984).

La fatiga en la E.M. puede ser secundaria a la dificultad del individuo para mantener una función motora prolongadamente. Desde este punto de vista se interpreta la fatiga como una manifestación del mayor grado de esfuerzo necesario para la activación motora (Cohen y Fisher, 1989). Sin embargo no

está claro que el agotamiento motor o neuromuscular explique adecuadamente las quejas de los pacientes con EM. De hecho, la fatiga aparece como una experiencia multimodal, que no se puede definir sólo en base a debilidad muscular o a variables neuromusculares (Cohen y Fisher, 1989); en este sentido, los pacientes de EM se quejan frecuentemente de fatiga, no restringida a actos motores:

Si bien ocasionalmente los pacientes con EM y fatiga se quejan de síntomas miasteniformes, estas quejas son ocasionales (Murray, 1984). En este sentido, se han descrito casos de pacientes con EM que presentaban concomitantemente sintomatología de miastenia gravis, con traducción neurofisiológica en forma de decremento en los potenciales de unidad motora (PUMs) tras estimulación repetitiva de baja frecuencia (Patten et al, 1972), o bien anomalías del jitter cuándo se hace con EMG de fibra aislada (Achari et al., 1976), soliendo mejorar con edofronio y otros anticolinesterasicos. Estos últimos autores hacen mención de enfermedades neurologicas distintas de la miastenia gravis en las que también hay alteraciones en la unión neuromuscular - Esclerosis lateral amiotrófica, poliomieltis, polineuritis crónica, botulismo, Síndrome de Eaton-lambert, intoxicación por magnesio, enfermedad tiroidea, tratamiento con trimetadiona o tratamiento con distintos antibióticos. Opinan que estos pacientes podrían presentar un "síndrome de solapamiento" entre EM

y MG- similar al del lupus eritematoso diseminado y la artritis reumatoide (Patten, 1972), basados en la etiología autoinmune de ambas enfermedades. Esta sintomatología no sería la típica de la EM , sino más bien se vería en casos excepcionales de un paciente que presentara ambas enfermedades. Sin embargo, y sin llegar a esos extremos, estudios de contracción muscular repetida en pacientes con EM que tienen quejas subjetivas de fatiga muestran una caída mayor en la fuerza muscular tras contracciones sucesivas que un grupo de controles normales y pacientes con EM no fatigados (Colombo et al. 1993).

Por lo general, el paciente de EM se queja de fatiga relacionada con actividades cognitivas. Al igual que en el individuo normal, la fatiga puede sobrevenir por cambios en el metabolismo muscular tras ejercicio prolongado, pero también se manifiesta tras el mantenimiento prolongado de funciones cognitivas que requieran esfuerzo (Sandroni et al, 1992).

Normalmente, el paciente con EM que experimenta fatiga, la percibe como cualitativamente distinta a la fatiga que hubiera sentido antes de su enfermedad, (Krupp et al, 88). Esta forma de fatiga comparte algunas de las características propias de los adultos sanos: se acompaña de necesidad de

descansar, falta de motivación y paciencia, y se agrava por ejercicio, en las horas vespertinas (Cohen y Fisher, 1989) y por depresión, mejorando con la actividad sexual, el descanso y experiencias personales positivas. Sin embargo, difiere de la fatiga del adulto sano en que es más severa e interfiere más con las actividades de la vida diaria, lo que ocurre en el 89% de los pacientes que la presentan frente a un 0 % de los controles sanos. Para un tercio de los pacientes constituyó, retrospectivamente, el primer síntoma de su enfermedad, para un tercio también resulta el síntoma más problemático, y para el 87% resulta un problema en sí mismo. En los pacientes de EM, la fatiga sobreviene más fácilmente y empeora significativamente con el calor (92% de pacientes frente a 17% de controles sanos). En este sentido se han descrito empeoramientos, no sólo de fatiga, sino incluso de síntomas focales en EM con el calor; en particular en casos con neuropatía óptica y oftalmoplejia internuclear (Simons, 1937; Brickner, 1950; Guthrie, 1951; Edmund y Fog, 1955; Nelson, Jeffreys y McDowell 1959; Watson, 1959 y Davis, 1971). Se postula para explicar estos problemas una mayor dificultad del impulso nervioso para "saltar" sobre territorios desmielinizados a temperaturas más altas, por alteraciones en la amplitud y duración del potencial de acción o del umbral de excitabilidad, mejorando la conducción a temperaturas más frías. En realidad, este fenómeno es común a otras afecciones desmielinizantes,



incluso del nervio periférico (Davis et al, 1971). Si asumimos como una de las posibles explicaciones fisiopatológicas para la fatiga en la EM una perturbación en la conducción por alteración en los tractos centrales que median los mecanismos de la atención (ver adelante), no sería de extrañar que aquellos factores que dificultan la conducción axonal -como el calor- empeoraran la queja subjetiva de "fatiga".

Asimismo diferiría de la fatiga de otras enfermedades sistémicas, como por ejemplo, el Lupus Eritematoso Sistémico. La fatiga de la EM, en efecto, empeora con el calor, mejora con el frío y se acentúan otros síntomas de la enfermedad de base, mientras que la fatiga del LES es descrita por los pacientes como usualmente precediendo a otros síntomas de la enfermedad, por lo general como el síntoma más incapacitante (Krupp et al, 1989).

No todos los pacientes con EM experimentan fatiga. Varios autores han intentado determinar las características de la enfermedad que predicirían qué pacientes son más susceptibles de presentar fatiga. Parece claro que no se correlacionaría con depresión (Krupp et al 1988 y 1989), trastornos cognitivos concretos (Lee et al., 1987), aunque se intuye que tiene que ver con alguna función cognitiva, (Krupp et al. 1988), abundancia de placas en las imágenes por resonancia magnética (IRM) (Lee et al. 1987), fármacos usados

para el tratamiento, duración de la enfermedad o edad (Cohen y Fisher, 1989). Sin embargo, existe controversia respecto a los sistemas neuroanatómicos afectados. Así, los signos cerebelosos y del tracto corticoespinal se correlacionarían con fatiga para Lee (1987), mientras que no existiría ningún tipo de relación con determinados sistemas neuroanatómicos para Krupp et al (1988) ni para Cohen y Fisher (1989). También es controvertida su relación con el nivel de incapacidad motora (a mayor incapacidad, mayor fatiga para Lee ( Lee et al.1987) y esta es independiente de la afectación funcional para Giesser, Krupp, Cohen y Fisher(Giesser 1985; Krupp et al.,1988; Cohen y Fisher, 1989) y con la forma clínica (para Lee - Lee et al, 1987-, más frecuente en la forma crónica-progresiva, y es independiente de la forma clínica para Krupp, Cohen y Fisher - Krupp et al. 1988, Cohen y Fisher, 1989-).

Aunque entre el 62 % y 76 % de los pacientes con EM que experimentan fatiga mejoran con amantadine (Murray, 1984 y 1985; Rossenberg y Appenzeller, 1988), es imposible con los datos actuales, predecir que pacientes van a mejorar (Cohen y Fisher, 1989).

## **NEUROQUIMICA**

El hecho de que la fatiga se modifique a lo largo del día hace pensar su relación con alguna sustancia sujeta a variaciones del "ritmo circadiano" (Cohen y Fisher 1989), bien Interleucinas (ILs), alguna sustancia hormonal o neurotransmisor. Además, debe haber relación de la fatiga con el nivel central de catecolaminas ya que mejora con pemoline y amantadine (Murray 1984 y 1985; Giesser 1985; Rossenberg y Appenzeller 1988; Weinshenker et al., 1992)

### *Fatiga y amantadine:*

El amantadine, que mejora la fatiga en EM, produce un aumento de catecolaminas a nivel central, estimulando su secreción e inhibiendo su recaptación. No todos los pacientes responden a amantadine, por lo que es posible que aquellos pacientes que no responden, tengan lesiones que impidan este aumento de las catecolaminas (Rossemberg y Appenzeller 1988).

Se ha demostrado que la mejoría de la fatiga en algunos pacientes con EM en tratamiento con amantadine se correlaciona con cambios

mensurables en péptidos y sus metabolitos en suero (Rossember y Appenzeller 1988): a) En pacientes que no responden a amantadine, los niveles basales de lactato son mayores que en los que responden. En condiciones normales, cuando se realiza un ejercicio físico aumentan los niveles de lactato, para luego descender paulatinamente durante el descanso hasta niveles normales; en pacientes con fatiga, el lactato tarda más en descender (Fishbein 1986). El hecho de que los niveles de lactato en los pacientes que no responden sean más elevados comparados con aquellos que mejoran podría significar algún trastorno del metabolismo muscular, o de la membrana del glóbulo rojo en estos pacientes.

b) En pacientes que no responden al amantadine, los niveles de piruvato, mientras están en tratamiento con este fármaco, disminuyen respecto de los pacientes que responden, lo que pudiera explicarse por falta de actividad muscular o bien por defecto específico del amantadine sobre el metabolismo hidrocarbonado (Huszak y Szecheny, 1959).

c) Se ha demostrado un cambio en el ciclo circadiano (aumento vespertino en vez de matutino), y un aumento de betaendorfina en aquellos pacientes con EM (Rossember y Appenzeller, 1988) cuya fatiga mejora bajo tratamiento con

amantadine. El efecto se mantiene mientras dura la exposición a dicho medicamento. En este sentido cabe destacar tres hechos:

- En primer término, ha demostrado que la clonidina, un inhibidor de la recaptación de catecolaminas, aumenta la betaendorfina (Genazzani et al., 1986). El amantadine podría aumentarla por el mismo mecanismo.

- En segundo lugar, sabe que el ejercicio físico aumenta la betaendorfina de forma inespecífica (Appenzeller et al. 1980; Carr et al. 1981). Así, es posible que los niveles en pacientes que mejoran con amantadine, se expliquen simplemente porque, al estar menos fatigados, aumente su actividad física.

- Finalmente, se ha demostrado que el tratamiento con amantadine, además de mejorar la fatiga en EM, alivia el dolor intratable, resistente a carbamacepina, valproato, clonidina, maprotilina o pimocide (Chiba et al., 1992). Los mismos autores lanzan la hipótesis de que estos efectos pudieran estar mediados por el aumento de betaendorfinas.

En cualquier caso, y aún por mecanismos de acción distintos, parece demostrado que la mejoría que experimentan en su fatiga los pacientes

que responden a amantadine se traduce por cambios objetivables en diversos metabolitos sanguíneos y, por tanto, no cabe explicarle por un simple efecto placebo o impresión subjetiva del propio paciente.

### *Fatiga e interleucinas*

La relación de la fatiga en EM con las interleucinas también es objeto de controversia. La interleucina I, que produce activación de las células T, que a su vez producen IL2, y expresión del receptor para IL2 (Dinarello, 1988), ocasionan somnolencia (Kreuger et al., 1984). Se ha comunicado que pacientes con cancer tratados con IL2 se quejan de disminución de fuerza y energía, así como menor rendimiento en varios tests neuropsicológicos como la escala minimal de Folstein y versión B del trail making test, lo que traduciría disfunción frontal y/o disminución de la atención (Denikoff et al., 1987). Por otro lado, se ha comunicado que en EM en forma crónica progresiva hay niveles significativamente más altos de IL2 que los de pacientes con otras enfermedades neurológicas destructivas, como isquemia cerebral, enfermedad de Parkinson o esclerosis lateral amiotrófica (Trotter et al., 1988), y que están aumentados los receptores para IL2 en EM (Greenberg et al., 1988). Para algunos autores (Rudick y Barna, 1990; Sandroni et al., 1992),

la fatiga en la EM podría aumentar el nivel de ILs, que contribuirían a la desconexión de los sistemas neurales que median entre la evaluación y clasificación de estímulos y los sistemas de respuesta. De todo ello se deduce que la fatiga de la EM pudiera tener alguna relación con la alteración de las ILs propios de la enfermedad (Rosse 1989), bien directamente o permitiendo la acumulación de sustancias vasoactivas por alteración de la barrera hematoencefálica (Denicoff et al., 1987). De todas formas, esta teoría es controvertida, pues en otros estudios se demuestra, que los niveles de IL2 son indetectables, con 8 pacientes que experimentan fatiga en EM, y los receptores solubles para IL2 no varían respecto a controles normales. No obstante, estos mismos autores aceptan que la muestra es pequeña y que harían falta estudios epidemiológicos más complejos para llegar a conclusiones definitivas (Rudick y Barna 1990).

### ***NEUROPSICOLOGIA***

Para Krupp (Krupp et al., 1989) se intuye la relación entre fatiga y alguna función cognitiva. El origen central de la fatiga en la EM se demuestra por el hecho de que su mejoría con amantadine no se refleja en los tests de potencia muscular y resistencia, que traducirían fatigabilidad

periférica; otro dato a favor del origen central es el hecho de que interfiera con la adopción de decisiones (Krupp et al., 1988). Su mecanismo de acción probablemente se deba a alguna disfunción en la actuación de catecolaminas a nivel central, y ello explicaría su mejoría con amantadine (Goeders y Smith, 1983; Tennant y Sagherian 1987; Rossenberg y Apenzeller 1988)

### *Fatiga y atención.*

En una serie de Cohen y Fisher (1989), los pacientes con EM, obtienen iguales resultados en tests de fuerza muscular, con amantadine o placebo (Eduards 1986, Cohen y Fisher 1989). Sin embargo los pacientes mejoraban subjetivamente con amantadine en "nivel de energía", concentración, memoria y habilidad de resolución de problemas . Objetivamente, no hay diferencias con amantadine en tests psicométricos de memoria, lenguaje, funciones motoras o visomotoras. Sin embargo, había diferencias significativas en el Stroop Test que mide atención y capacidad para no distraerse. De esto se deduce una relación entre nivel de atención y fatiga. La relación entre procesos cognitivos de atención y control ejecutivo y la fatiga ha sido poco estudiada. La disrupción por las lesiones de la EM de los circuitos implicados en los mecanismos de atención puede influir en la



sensación subjetiva de mayor esfuerzo. El efecto del amantadine, aumentando la transmisión catecolaminérgica pudiera así contribuir a esta mejoría de la atención. (Cohen y Fisher, 1989).

En este sentido van encaminados los estudios de Sandroni et al. (1992) en los que se demuestra neurofisiológicamente que la fatiga no influye en las funciones primarias motoras y sensitivas y sí en el tiempo de reacción, evaluación de estímulos inesperados, nivel de alerta y aquellos mecanismos neurales que median entre la clasificación de un estímulo y la respuesta motora adecuada ( ver neurofisiología).

### *Fatiga y depresión*

Un punto importante es la posible relación entre la fatiga de pacientes con EM y depresión. Como se sabe, la depresión es una manifestación frecuente en la EM, presentándola entre el 42 y 47% de los pacientes, siendo significativamente más alta que en lesionados medulares de etiologías distintas aunque, con el mismo grado de incapacidad (Whitlock et al; 1980; Rabins et al 1986; Joffe et al., 1987). La depresión a su vez empeora los síntomas de fatiga tanto en pacientes con EM como en controles normales (de hecho,

referencias al sentimiento de fatiga se encuentran reflejados en casi todas las escalas psicométricas para evaluar gravedad de depresión ). En este sentido, cabría preguntarse si los síntomas de fatiga que presentan los pacientes con esclerosis múltiple no se deberían a su asociación con depresión, en vista de una incidencia tan alta en este grupo de individuos. En este sentido, los trabajos Krupp et al (1988) son definitivos: la severidad de las escalas de fatiga (VAS y FSS) no se correlacionan con la severidad de las escalas de depresión (Krupp et al., 1988 y 1989), siendo la puntuación media en las escalas de fatiga similar entre el grupo que presentan depresión y aquellos en quienes este síntoma está ausente (Krupp et al., 1988).

Por otro lado, se demuestra neurofisiológicamente que los P300 se encuentran alterados en pacientes con EM que manifiestan clara fatiga (ver neurofisiología), mientras que en estados depresivos estos son normales (Prasher, Smith y Finley, 1990). De ello se deduce que la fatiga en los pacientes con EM es un complejo sintomático independiente de la sintomatología depresiva que eventualmente puedan presentar estos pacientes.

## **NEUROFISIOLOGIA**

En un trabajo de Sandroni et al. (1992) se miden la vía notora por estimulación magnética cortical (EMC), el proceso sensorial y cognitivo para reaccionar ante estímulos mediante PESS (N1/P2), P300 (P3a,P3b) y RT., en pacientes con EM en condiciones basales y de extrema fatiga.

Los Tiempos de reacción (RT) son una medida sensible para medir la eficacia del procesamiento de información (Milner 1986; Jennekens-Schinkle et al., 1988)

Los P300, "potenciales relacionados con sucesos", son potenciales corticales "cognitivos", que se producen en el proceso de evaluación del estímulo (P3a, frontal) y en su clasificación (P3b, parietal) (Squires et al., 1975; Duncan-Johnson & Donchin 1982; Polich, 1988; Johnson 1988 ; Starr et al., 1988). Estarían relacionados con la atención y la memoria (Prasher, Smith & Finley 1990, Roth et al., 1975; Starr 1978; Donchin, 1981; Pratt et al., 1989, Newton et al., 1989; Puchkin et al., 1990), encontrándose muy alterados en pacientes demenciados (Kutas et al., 1977; Goodin et al., 1978; Pfefferbaum, Weneegrat et al., 1984; Johnson, Pfefferbaum, Koppell, 1985).

En este estudio se miden ERPs y RTs, con el paciente descansado y fatigado, así como PESS y EMC en condiciones basales y de fatiga.

Los EMC y PESS (N1, P2) no se influyen por la presencia de fatiga en EM ,pero están retardados respecto a controles normales; esto indicaría que la función motora y sensitiva primaria no se afectan por la fatiga (Sandroni et al., 1992).

El P3a tiene menor latencia y está aumentado de amplitud cuando el paciente está fatigado; este es un potencial frontal que aparece ante la evaluación de un estímulo nuevo en ausencia de instrucción precisa para procesar dicho estímulo y se sugiere que está relacionado con el estado de alerta. Su alteración en los pacientes con EM fatigados sugeriría que, de alguna manera, esta afectaría a los sistemas neurales que regulan el estado de alerta.

No hay alteraciones en el P3b, de origen parietal. Por lo tanto, la fatiga no influiría en los sistemas neurales encargados de la clasificación de estímulos.

A su vez, los RT de pacientes con EM son mayores que los de controles normales, y se acentúan cuando hay fatiga, si bien en otro trabajo, no se encontró diferencia significativa en el aumento de los RTs en pacientes con EM y controles normales, desde situación basal a situación de fatiga (Jennekens-Schinkelle et al., 1988). Los Rts están prolongados en ambas circunstancias respecto a los de controles normales; los mismos autores dicen que es posible que las pruebas empleadas para "fatigar" a los pacientes y controles -4 horas de tests cognitivos-, no sean lo suficientemente intensas como para producir fatiga significativa. El aumento en los RTs estaría relacionado con la duración de la enfermedad, y dudosamente con afectación de cerebelo, tronco y vía corticoespinal (Jennekens-Schinkele et al., 1988).

De todo esto se deduce que los procesos neurales afectados por la fatiga serían aquellos encargados del mantenimiento del estado de alerta y evaluación de los estímulos, por un lado, y los que hay entre la clasificación de un estímulo y la realización de la respuesta motora adecuada.

Por otra parte, se ha hecho el mismo estudio en pacientes con encefalomiелitis mialgica (síndrome de fatiga crónica), y se ha detectado aumento en la latencia de RT y P3, resultados evidentemente distintos de los

obtenidos en la EM (Prasher, Smith & Finley, 1990). Seguramente mecanismos de la fatiga en la EM son distintos: alguna sustancia neurohumoral como las ILs podría aumentar con la fatiga, interfiriendo en los circuitos mencionados, ya previamente afectos por la tendencia a acumularse lesiones de la EM o nivel periventricular, que desconectarían zonas de córtex sensitivas, cognitivas y motoras (Sandroni et al., 1992)

A nivel periférico se puede objetivar , en pacientes que presentan un síndrome de solapamiento entre MG Y EM, problemas de transmisión en la placa motora, con decrementos del potencial motor evocado (sin la típica potenciación post-tetánica de la MG) con estimulación repetitiva de baja frecuencia (Patten, 1972) y alteraciones en el jitter en estudios de EMG de fibra aislada( Achari et al. 1976), si bien estos casos es posible que no representen la norma en la EM, sino más bien casos excepcionales en los que se solapan ambas enfermedades.

### ***OTRAS TEORIAS***

Si el síndrome de fatiga crónica fuera causado por un virus, podría explicarse también la acción beneficiosa del amantadine. El amantadine

es un antivírico contra virus encapsulados, que actúa aumentando el pH de la vesícula viral hasta niveles en los que su membrana se funde con la de la célula huésped. Si la fatiga en la EM se debiera a facilidad en estos pacientes para ser infectado por dicho virus, este podría ser un mecanismo de acción de la droga al destruir el virus causal (Rossenberg y Apenzeller, 1988).

### **NEUROANATOMIA**

La distribución de las lesiones de la sustancia blanca en la EM, interrumpiendo circuitos implicados en el mantenimiento de la atención, puede influir en la experiencia subjetiva de mayor esfuerzo. La mejoría de la transmisión catecolaminérgica mediada por el amantadine podría contribuir a esta mejoría en la atención (Cohen y Fisher 1989). Por otro lado, el hecho de que algunos pacientes mejoren y otros no con amantadine se podría deber a que, en estos últimos, el grado de lesión de estas "vías de la atención " fuera tan intenso, que el aumento de la transmisión mediado por el aumento de catecolaminas inducido por amantadine resultaría insuficiente para mejorar su funcionamiento (Rossemberg y Apenzeller 1988).

Otro posible lugar de lesión sería en los circuitos entre sistemas de evaluación y clasificación de estímulo (frontal y parietal ) y los encargados de dar la respuesta motora adecuada. En este sentido, la predominancia de lesiones periventriculares de la EM, que desconectaría cortezas sensitivas cognitiva y motora, podría relacionarse con estas alteraciones (Sandroni et al., 1992).

## **NEUROFARMACOLOGIA**

Para tratar la fatiga de la EM se han usado básicamente dos fármacos; pemolina y amantadine.

La pemolina, un estimulante del SNC, a dosis de 18.75 mgr/día hasta 225 mgr./día, (preferentemente en dosis única matutina, para evitar el insomnio (Giesser 1985, Weinshenker et al., 1992). Obtiene mejorías de hasta un 72% (Krupp et al 1989) usando la "Fatigue Severity Scale" (FSS) de Krupp. Este proyecto fue, de hecho utilizado para validar la escala FSS de Krupp (Krupp et al., 1989).

Más recientemente se ha usado el amantadine (Rossemberg y



Apenzeller 1989; Cohen y Fisher 1989; Chiba et al 1992); del que se han propuesto dos mecanismos de acción, uno como preparado antivírico, el otro por las modificaciones neuroquímicas que ejerce.

.- *Mecanismo antivírico*: En el remoto caso de que la fatiga en los pacientes con EM se debiera a una mayor facilidad de estos pacientes para ser infectados por los virus que producen el síndrome de fatiga crónica, el amantadine ( cuyo primer uso fué como antivírico, y aún hoy se usa como tratamiento o profilaxis del virus de la influenza A ,(Stangee et al., 1991)) pudiera tener asimismo un efecto antivírico, fuera profilactico o por tratamiento de infección por estos virus.

No obstante, dado el rápido efecto que se obtiene con la administración del fármaco, es poco probable que su mecanismo de acción sea como profiláctico de una infección. Además, hoy se acepta que prácticamente es específico como antivírico para la influenza A (Stangee et al., 1991), mientras que el síndrome de la fatiga crónica tiene un amplio espectro de virus relacionados que incluyen además de la influenza, los virus coxackie, varicela y Epstein-Barr (Behan et al., 1985; Strauss et al., 1985; Mc Cartney et al., 1986; Calder et al 1987; Caliguiri et al., 1987; Bell et al., 1988; Archard et

al., 1988; Yousef et al., 1988; Prasser, Smith y Finley 1990).

.- *Mecanismo Neuroquímico*: Su mecanismo de acción más probable sería por un aumento de catecolaminas (DA y NA) bien, debido a un estímulo para su secreción o una inhibición de su recaptación (Rausch et al., 1990; Sakkas et al., 1991; McNamar y Purso, 1991; Morgan 1992). De hecho , se usa en síndrome de abstinencia de cocaína, en los que se supone existe una deplección importante de catacolaminas (Tennant y Sagherian, 1987; Rosseberg y Apenzeller, 1988; Weddington et al., 1991))

Esta acción del amantadine se desarrollaría a nivel central pues la droga no mejora la potencia ni resistencia muscular (Rosseberg y Apenzeller 1988), lo que reflejaría más bien procesos de fatiga periférica mientras que mejora en cambio, el nivel de atención, más relacionado con el nivel de fatiga experimentado por los pacientes con EM (Rose, 1989; Cohen y Fisher, 1989).

Otro posible mecanismo postulado es el aumento de betaendorfina que se produce en pacientes fatigados que responden al Amantadine (Rosseberg y Apenzeller 1988), si bien este aumento se podría

deber tanto al amantadine directamente, como al aumento de betaendorfinas que se produce inespecíficamente por el ejercicio, lógicamente mayor en pacientes cuya fatiga ha mejorado. En este sentido, cabe reseñar el trabajo de Chiba (1992) en el que demuestra que el amantadine mejora el dolor intratable que ocasionalmente ocurre en la EM, siendo su mecanismo de acción, según los propios autores, este aumento de betaendorfina.

Por último, y en base a los trabajos publicados hasta la fecha, no existe ninguna característica de EM que pueda predecir cuáles pacientes con fatiga van a responder amantadine, y cuáles no (Cohen y Fisher 1989); no dependería, hasta donde se sabe, del grado de invalidez del paciente (Rossenberg y Apenzeller 1988), la localización sintomática o de la gravedad de la EM (Chiba et al., 1992)

Los porcentajes aproximados de mejoría con amantadine son de un 76% de pacientes que realmente mejoran (completamente un 42%, y parcialmente un 40%), mientras que un 14% no responden, y un 10% abandonan por efectos colaterales (Murray 1984).

Otros fármacos que se han usado para el tratamiento de la fatiga

en la EM, aunque con relativo éxito son el metilfenidato y la piridostigmina, este último en el subgrupo de pacientes que presentaban fatigabilidad miasteniforme (Murray 1984).

# **FATIGA EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA**

## **FATIGA EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA**

Se sabe que la fatiga muscular puede aumentar la debilidad en la ELA (Mulder, Lambert y Eaton , 1959), siendo más frecuente este efecto en músculos ya atróficos y con abundantes fasciculaciones ( Denis y Norris 1979), en los casos de ELA rápidamente progresiva (en Leveille 1982) acentuándose este estado en ambientes calurosos (Denis y Norris 1979). El mecanismo patogénico sería la repercusión de la degeneración de la neurona del asta anterior de la médula sobre la transmisión neuromuscular.

Los pacientes con ELA pueden mostrar sensibilidad anormal al curare ( que bloquea la transmisión neuromuscular, uniéndose al receptor de la placa motora), y mejorar algunos de sus síntomas con agentes anticolinesterásicos como neostigmina (Mulder, Lambert y Eaton, 1959), edofronio (Denis y Norris, 1979) y guanidina. Este compuesto estimula la síntesis y liberación de acetilcolina a nivel de la placa motora, por lo que se usa en entidades cuya base patogénica es el bloqueo presináptico de la placa motora, como síndrome de Eaton-Lambert y botulismo (Elmqvist y Lambert,

1968; Cherrington y Ryan, 1970, Norris, 1974). Esta mejoría es parcial y transitoria lo que, junto con los efectos secundarios importantes de estas medicaciones, desaconsejan el tratamiento sistemático de todos los pacientes de ELA con este tipo de fármacos.

Electrofisiológicamente se demuestra caída de los potenciales de unidad motora (PUMs) ante estímulos repetitivos de nervio periférico. Denis y Norris (1979) encuentran decrementos en la respuesta motora a nivel de la eminencia hipotenar ante estímulos repetitivos del nervio cubital en el codo en el 67% de sus pacientes, con frecuencias de estimulación bajas (2 hz), similares a las usadas en miastenia gravis (Harvey y Masland, 1940 y 1941), y menores que las empleadas para detectar alteraciones en la transmisión neuromuscular en otras entidades en las que también se encuentra afectada (Síndrome de Eaton Lambert, botulismo, efectos en el tratamiento con algunos antibióticos, hipo o hipertitroidismo, neuropatías, -polimiositis, miotonía congénita de Thomsen y distrofia miotónica de Steinert - (Eaton y Lambert, 1957; Desmedt, 1964; Simpson, 1966; Norris y Panner, 1966; Norris, 1966; Cherrington y Ryan, 1968; McQuillen, et al., 1968; Baginsky, 1968; Miglietta, 1969; Aminoff et al., 1977); en todas estas entidades se detectan decrementos con frecuencias de estimulación de unos 10 Hz, lo que hace pensar mas bien

en mecanismos de refractariedad de la membrana que en un defecto de la transmisión neuromuscular.

Se han elaborado distintas teorías para explicar este fenómeno (Denis y Norris , 1979).

a) La arborización axonal de las motoneuronas remanentes ( Wohlfart, 1957), en su intento de reinervación de placas motoras denervadas por las motoneuronas enfermas, produciría terminales "jóvenes", no suficientemente formadas con déficit de acetilcolina por "inmadurez"

b) El fallo en la producción o transporte axonal de factores tróficos por parte de las motoneuronas enfermas pudieran ocasionar problemas, no sólo funcionales, sino morfológicos, en las placas motoras sometidas a denervación: mayor segmentación y retracción de terminales sinápticas, que podrían ocasionar una reducción en la densidad de receptores, o excesiva difusión de la acetilcolina en el espacio intersináptico, con mayor facilidad para su destrucción por agentes colinesterásicos (Bjornskov et al., 1975).

c) La descarga espontánea y frecuente de las unidades motoras



en las fasciculaciones pudiera depleccionar de acetilcolina una motoneurona ya enferma.

d) Puede que pequeños potenciales de placa motora que no alcancen el umbral de despolarización a temperaturas más altas, sí que lo hagan si la temperatura es menor.

Estas cuatro teorías explicarían por qué la fatiga muscular es más evidente en músculos más atroficos, con más fasciculaciones, y su agravación al aumentar la temperatura ambiental, al igual que en miastenia gravis (Simpson, 1960).

Más recientemente se ha demostrado en gatos tratados con BBdihidroxiopropionitrilo (DDPN), que produce una axonopatía experimental con ensanchamientos axonales proximales, similar, aunque con algunas diferencias, a la que se produce en algunos casos de ELA ( Hirano, et al., 1967) -en especial en las formas fulminantes y rápidamente progresivas- (Carpenter, 1968), una caída más rápida de la velocidad de conducción en las unidades motoras sensibles a la fatiga que en las resistentes a ella ( Delio et al., 1992). Este hecho podría explicar razón por la que la fatiga es más intensa

en pacientes con formas rápidamente progresivas de la enfermedad donde es más probable que existan estos ensanchamientos axonales proximales.

En general, todos los datos anteriores apuntan a que la fatigabilidad en la ELA se debe a alteraciones en la transmisión neuromuscular. No obstante, hay algunos datos en la literatura que hacen pensar que pudiera también existir un componente central que contribuyera a las quejas de fatiga de los pacientes de esta entidad. En efecto,

a) Se han descrito de forma excepcional alteraciones de motilidad ocular en ELA donde, como se sabe, los núcleos y mecanismos de la motilidad ocular se encuentran intactos. Pues bien, en algún caso se detecta fatigabilidad de los movimientos sacádicos, sin desconjugación en los ejes ópticos, sugiriendo una cierta alteración de mecanismos supranucleares (centrales) de la mirada (Leveille, 1982).

b) Asimismo, se ha descrito mejoría de la fatiga, en el síndrome postpolio, una enfermedad de motoneurona de base infecciosa, con amantadine (Dunn, 1991) y, como se deduce de los datos de la literatura reseñados en este

mismo trabajo, sabemos que el amantadine parece que mejora la fatiga en base a un mecanismo de acción central.

c) Se ha demostrado fatiga central de carácter cognitivo, en pacientes con ELA tratados con interferón en el contexto de un síndrome subcortico-frontal que se atribuye a efectos secundarios sobre el SNC del interferón (Iivnainen et al,1985); sin embargo, se ha descrito con frecuencia una demencia de características frontales ( o subcorticofrontales) en pacientes con ELA. Cabría que un defecto subclínico de deterioro cognitivo de tipo "subcortico-frontal" en estos pacientes pudiera predisponer a que estos efectos fueran más notorios al introducir interferón en el tratamiento.

# **HIPOTESIS DE TRABAJO**

## **HIPOTESIS DE TRABAJO**

Un estudio reciente validó por vez primera una escala para fatiga (Krupp et al, 1989). Aparentemente discrimina no sólo entre controles normales y pacientes con afecciones orgánicas, sino también en pacientes con depresión. Más aún, la escala asegura identificar patrones específicos de fatiga en pacientes con esclerosis múltiple, distintos de los de una afección orgánica sistémica como el lupus eritematoso diseminado.

En este estudio se plantea conocer si la intensidad y respuesta al tratamiento con amantadine en tres enfermedades neurológicas cuya localización lesional y presumibles mecanismos patogénicos difiere, no obstante lo cual en todas ellas es prominente la presencia del síntoma fatiga: 1) Esclerosis Múltiple, 2) E.L.A. y 3) Enfermedad de Parkinson. A priori desconocemos si este término denota en realidad quejas subjetivas o inespecíficas, si afecta con igual intensidad a pacientes que padecen cada uno de estos tres trastornos, y si el amantadine podría mejorar a todas ellas por igual.

Estos objetivos los hemos desglosado de la siguiente manera:

- 1.- Validar si la escala propuesta para fatiga en esclerosis múltiple, y que discrimina entre fatiga de enfermedades sistémicas, depresión y esclerosis múltiple, también discrimina entre tres afecciones neurológicas con lesiones de localización variable: sustancia blanca, ganglios basales y neurona motora.
  
- 2.- Del mismo modo, comprobar si el tratamiento con amantadine mejora la fatiga de forma inespecífica en cualquiera de estas tres enfermedades, o bien solamente en alguna de ellas, en base a un mecanismo catecolaminérgico central.
  
- 3.- Comprobar si la fatiga, medida por la escala de Krupp et al (1989), tiene relación con otros parámetros neurológicos y psiconeurológicos, como atención, depresión, fuerza o fatigabilidad muscular.

# **MATERIAL Y METODOS**

## MATERIAL Y METODOS

**1.- Pacientes:** Se seleccionaron 26 pacientes (10 E.M, 10 E.P. y 6 E.L.A.), de la policlínica de neurología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Los criterios de selección fueron los siguientes:

Los pacientes con esclerosis múltiple debían presentar o haber presentado un síndrome cerebeloso, piramidal o ambos, y puntuar un máximo de 6 en la escala EDDS de Kurtzke (1961).

Los pacientes con enfermedad de Parkinson debían encontrarse en estadios I, II o III de Hoehn y Yahr (1967), no sufrir fluctuaciones motoras en la respuesta, y no estar o haber estado en tratamiento con amantadine.

Los pacientes con E.L.A. debían estar en una fase lo suficientemente moderada de la enfermedad como para ser capaces de realizar una prueba ergométrica, escribir y comunicarse oralmente.



Todos los pacientes en cualquiera de los tres grupos deberían puntuar por encima de 25 en un test de evaluación mental de Folstein (Folstein, 1975), con el objetivo de no incluir pacientes cuyo deterioro cognitivo les dificultase la comprensión de determinadas partes de los tests.

## 2.- Escalas.

a. *Autoescala VAS* ("a 100-mm visual analogue scale") (Krupp et al 1989). Consiste en una línea de 10cm dividida en 10 espacios de 1 cm señalados del 0 al 10, sobre la que el paciente pone una marca según la sensación subjetiva de fatiga o cansancio que presenta en dicho momento. Se le encarece al paciente que realice esta actividad todos los días que dura el estudio aproximadamente a la misma hora, de preferencia al medio día para evitar las posibles variaciones en el ritmo circadiano.

b. *Escala de Intensidad de la Fatiga* (Krupp et al 1989). Esta escala consta de tres partes; en una primera, el paciente debe valorar del 0 al 10 cuánto se identifican con su situación 9 frases en relación con el cansancio o fatiga que su enfermedad puede causarle. En una segunda parte se le pregunta al paciente acerca de determinados aspectos de su fatiga, requiriendo una contestación sencilla, de tipo si/no. En una tercera parte se le mencionan

distintas actividades de la vida diaria y se le pregunta cual le fatigaría más y cual menos.(ver protocolo)

c. *Inventario para depresión de Beck* (Beck, 1961). El objetivo de introducir este test es valorar cuanto puede influir un estado subdepresivo en la valoración de la fatiga, y si el amantadine también tuviera alguna influencia sobre el estado de ánimo.

d. *Valoración Ergométrica de la fuerza mediante dinamómetro*. Se solicitó al paciente que apretara 11 veces con cada mano con el máximo de su fuerza. Se valora la fuerza del primer y último intento, así como la media de las diez primeras contracciones. Se considera la fatigabilidad muscular como el porcentaje de caída respecto a la primera contracción, de la media de las 10 contracciones

e. *Pruebas de atención*. Se utiliza el test de cancelación de letras (Black y Strubb, 1978) y el de identificación de diferencias entre estímulos similares en un tiempo reducido. (T.E.S.: test de percepción de diferencias; Yela, 1967 y 1968. Equipo TEA, 1971)

### **3. Evaluaciones y diseño**

El estudio se planteó en forma de dos periodos cruzados y aleatorizados en cada caso, comparando amantadine (200 mgr/día) y placebo en forma doble ciego, separados por una semana de "lavado".

En la evaluación basal el paciente se encuentra tomando la medicación habitual para su dolencia, y se le proporcionan 30 escalas VAS para realizar a diario durante el tiempo del estudio. Se le pide que rellene las escalas durante los primeros 7 días, sin introducir ninguna medicación nueva, para conocer la puntuación basal en las escalas VAS. Pasado este periodo, se introduce la medicación del estudio, bien placebo, bien amantadine durante otros 7 días; finalizado este periodo se realiza la 2ª evaluación. Durante los 7 días siguientes, se realiza el periodo de lavado (libre de medicación del estudio). Por último, durante la 3ª semana, se introduce otro ciclo de placebo o amantadine (lo contrario de lo tomado en la segunda semana), al final de la cual se realiza la 3ª evaluación.

En todas las evaluaciones, se pasan las escalas anteriormente mencionadas siendo el evaluador ciego respecto al tratamiento que ha estado recibiendo el paciente previo a cada valoración.

#### 4.- Análisis estadístico

Se aplicó el test de Kolmogoroff-Smirnoff para comprobar qué distribuciones se ajustaban a la normalidad. En las que sí lo hacían (escalas VAS, test de atención TES, tests de fuerza y fatiga muscular evaluada por dinamómetro) se utilizó el test de de la T de Student para muestras apareadas, (previa corrección de Welch si las varianzas discrepaban), para evaluar la respuesta al tratamiento con placebo y amantadine, respecto al estado basal. En aquellas distribuciones que no se ajustaban a la normalidad (escalas FSS, inventario de depresión de Beck y escalas de gravedad de la enfermedad respectiva -UPDRS en Enfermedad de Parkinson y escala de Norris en ELA) se usó el test de Wilcoxon.

Para las correlaciones de variables cuantitativas (fatiga-depresión, gravedad o estadiaje-fatiga, atención-fatiga, y caída en fuerza muscular-fatiga) se utilizó la función R de Pearson.

Para variables cualitativas y comparación de proporciones entre las distintas enfermedades se utilizó la  $X^2$  y para la comparación de variables cuantitativas entre las tres distintas enfermedades (escalas de fatiga, depresión, atención y fatiga muscular) se utilizó el método ANOVA de una vía si las distribuciones se ajustaban a lo normal, y el test de Kruskal-Wallis si no lo hacían. (Carrasco de la Peña, 1982; Martín y Luna, 1990).

# **PROTOCOLLO**

Sº de Neurología

Hospital General Gregorio Marañón (Madrid)

**ESCALA DE GRAVEDAD DE LA FATIGA (FSS)**

Paciente \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**Parte A**

**Planteamiento:** *Le voy a presentar por escrito una serie de frases en relación con el cansancio físico o la fatiga que su enfermedad puede causarle. Usted puede estar más o menos de acuerdo con lo que estas frases aseguran, y deberá dar determinados puntos a cada frase según esté Ud. más o menos de acuerdo. Así, por ejemplo, si ante lo que dice una de estas frases Ud. estuviera completamente en desacuerdo, le daría una puntuación de un uno; por el contrario, ya en el otro extremo, si Ud. estuviera muy de acuerdo le daría la puntuación máxima de diez. (Es decir, si la frase expresa exactamente lo que a usted le ocurre, le daría un sobresaliente, es decir, un diez).*

**PUNTOS**

- 1. Cuando me siento cansado tengo muchas menos ganas de hacer cosas..... \_\_\_\_\_
  - 2. Moverme me produce cansancio ..... \_\_\_\_\_
  - 3. Me canso con mucha facilidad ..... \_\_\_\_\_
  - 4. El cansancio agrava mis posibilidades físicas ..... \_\_\_\_\_
  - 5. El cansancio que tengo me produce muchos problemas ... \_\_\_\_\_
  - 6. El cansancio me impide mantener un ejercicio físico prolongado ..... \_\_\_\_\_
  - 7. El cansancio me dificulta realizar mis labores o mi trabajo ..... \_\_\_\_\_
  - 8. Creo que el cansancio es para mí uno de los tres síntomas que tengo que más me incapacitan ..... \_\_\_\_\_
  - 9. El cansancio me limita en mi vida familiar y social ..... \_\_\_\_\_
- Puntuación total ..... \_\_\_\_\_

**PARTE B**

**Panteamiento:** *En esta otra parte del cuestionario queremos saber qué cosas empeoran o por el contrario, alivian su cansancio. Después le preguntaré sobre si la fatiga o cansancio agrava a su juicio alguno de los síntomas concretos que le causa su dolencia. Vd. deberá decir simplemente si o no a mis preguntas.*

	<u>SI</u>	<u>NO</u>
1. El calor agrava mi cansancio .....	_____	_____
2. El frío me mejora algo el cansancio .....	_____	_____
3. Antes que apareciera al principio ningún otro síntoma de la enfermedad, ya me sentía anormalmente cansado .....	_____	_____
4. Creo que el cansancio es de todos mis síntomas el peor .....	_____	_____
5. ¿Cree Vd. que algún síntoma concreto de su enfer- medad se ve agravado por el cansancio?.....	_____	_____
(Transcribir a continuación con sus propias palabras: _____)		

**PARTE C**

*LE VOY A ENUMERAR UNA SERIE DE ACTIVIDADES EN LAS QUE QUIZAS VD. NOTE UN CANSANCIO EXCEVO O ANORMAL. DIGAME DE TODA ESTA LISTA QUE LE VOY A LEER CUAL DE ESTAS ACTIVIDADES ES LA QUE PONDRÍA COMO AQUELLA QUE LE FATIGA O CANSA MAS Y CUAL LA QUE LE CANSA MENOS.*

1. Cuando hablo en voz alta un buen rato, por eje., en una conversación telefónica o cuando hay varias personal hablando a la vez.
2. Cuando tengo que masticar algo duro y correoso, como el pan.
3. Cuando tengo que hacer un movimiento repetido con el brazo, como cepillar ropa, afeitarme, batir huevos o similar.
4. Cuando he de escribir alguna nota algo prolongada
5. Si he de subir un tramo de escaleras
6. Caminar un cierto trecho, especialmente si es cuesta arriba o aprisa.

**CONCLUSION**

Actividad que más le cansa (nº) \_\_\_\_\_

Actividad que menos le cansa (nº) \_\_\_\_\_

**Comentarios:** \_\_\_\_\_

Krupp et al. The Fatigue Severity Scale Arch Neurol 1989; 46:1121-1123.

# **RESULTADOS**



**RESULTADOS**  
**ENFERMEDAD DE PARKINSON**

## **ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Se realizó el estudio en 10 pacientes de EP que voluntariamente accedieron a ello ( 6 varones y 4 mujeres), con edades comprendidas entre los 55 y los 78 años ( media: 65 ds: 4.3 años), de los cuales 2 se encontraban en un estadio I de Hoehn y Yahr, 6 en un estadio II y 2 en estadio III; la gravedad de su enfermedad, medida según la escala UPDRS , en condiciones basales oscilaba entre 7.5 y 27.5 % ( media: 23 ds: 4.58) y su duración oscilaba entre 2,5 a 7 años (m= 5.1 ds= 1.8); la medicación antiparkinsoniana consistía en L-dopa (9 pacientes) a dosis entre 300 y 950 mgr/día (media 477.5 ds= 128.3); la duración de terapia con L-Dopa oscilaba entre 0,8 a 3 años (m= 2.9 ds= 1.3) 9 tomaban agonistas dopaminérgicos ( pergolida en un caso dosis de 3 mgr./día y bromocriptina en 8 casos entre 10 y 25 mgr./día). Tres pacientes asociaban deprenilo a dosis de 10 mgr./día; 2 trihexifenidilo (5 y 10 mgr./día, respectivamente) y otros 2 domperidone (15mgr./día). De los 10 pacientes uno abandonó el estudio en su tercera evaluación. Los 9 pacientes restantes no comunicaron ningún efecto secundario tras introducir, amantadine o placebo.

## 1.-RESPUESTA AL AMANTADINE

**TABLA 1**

### 1.- FATIGA

	BASAL	PLACEBO	AMANTADINE	B-P(p)	B-A(p)	Sig.
Escala VAS	3.8(2.1)	3.31(1.8)	1.82(1.8)	<0.50 (T)	<0.05 (T)	S
FSS (1*)	39.7(22.13)	35.2(16.6)	27(21.08)	<0.10 (W)	<0.05 (W)	S

### 2.- ATENCION

	BASAL	PLACEBO	AMANTADINE	B-P(p)	B-A(p)	Sig.
T.E.S.	12.8(5.39)	13.6(2.29)	11.8(5.98)	<0.50 (T)	<0.50 (T)	NS
Cancela. B/M	8/2	9/1	9/0			NS $\chi^2=0,39$

### 3.- INVENTARIO DE BECK

	BASAL	PLACEBO	AMANTADINE	B-P(p)	B-A(p)	Sig.
BECK	5.9(3.5)	6.5(2.29)	8.11(3.52)	<0.10(W)	<0.10(W)	NS

### 4.- GRAVEDAD

	BASAL	PLACEBO	AMANTADINE	B-P(p)	B-A(p)	Sig.
UPDRS	23(4.58)	21.75(9.42)	21.4(9.42)	<0.10(W)	<0.10(W)	NS

Media (desviación típica)

B-P: Comparación basal-placebo

B-A: Comparación basal-amantadine

T : t de Student

W : Test de Wilcoxon

B : nº de pacientes que realizan correctamente la prueba

M : nº de pacientes que no realizan correctamente la prueba

S : Significativo

NS : No significativo

## Enfermedad de Parkinson AUTOESCALA VAS

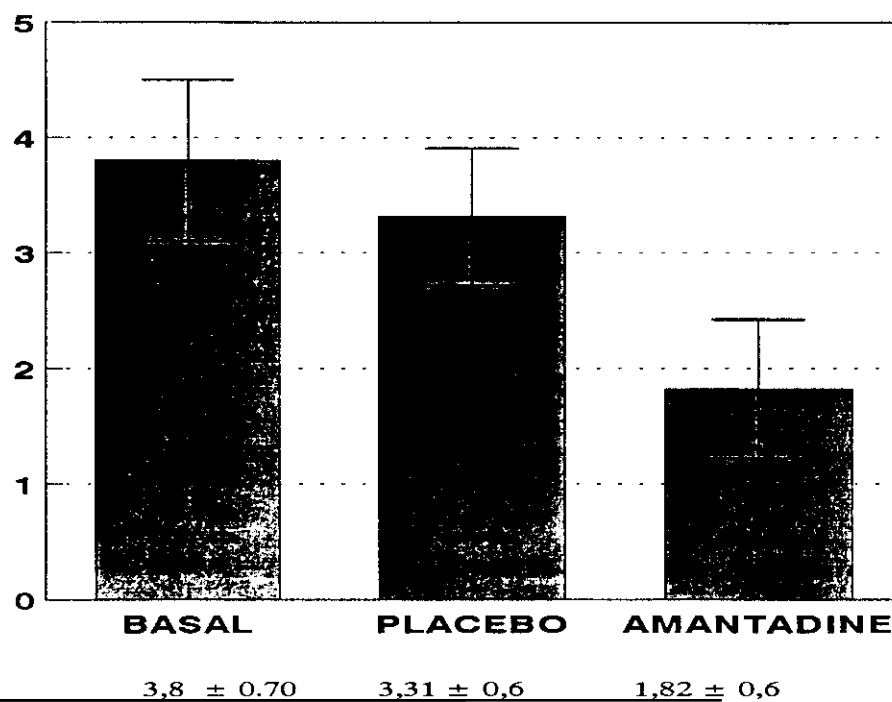


Figura nº 1

## Enfermedad de Parkinson Escala de gravedad de Fatiga (KRUPP)

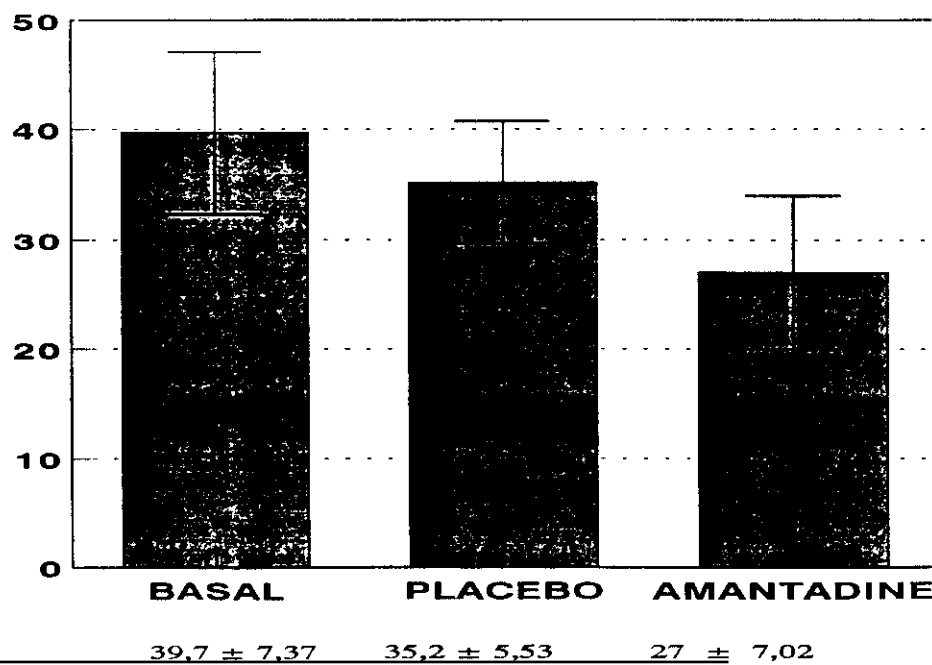


Figura nº 2

## Enfermedad de Parkinson UPDRS (%)

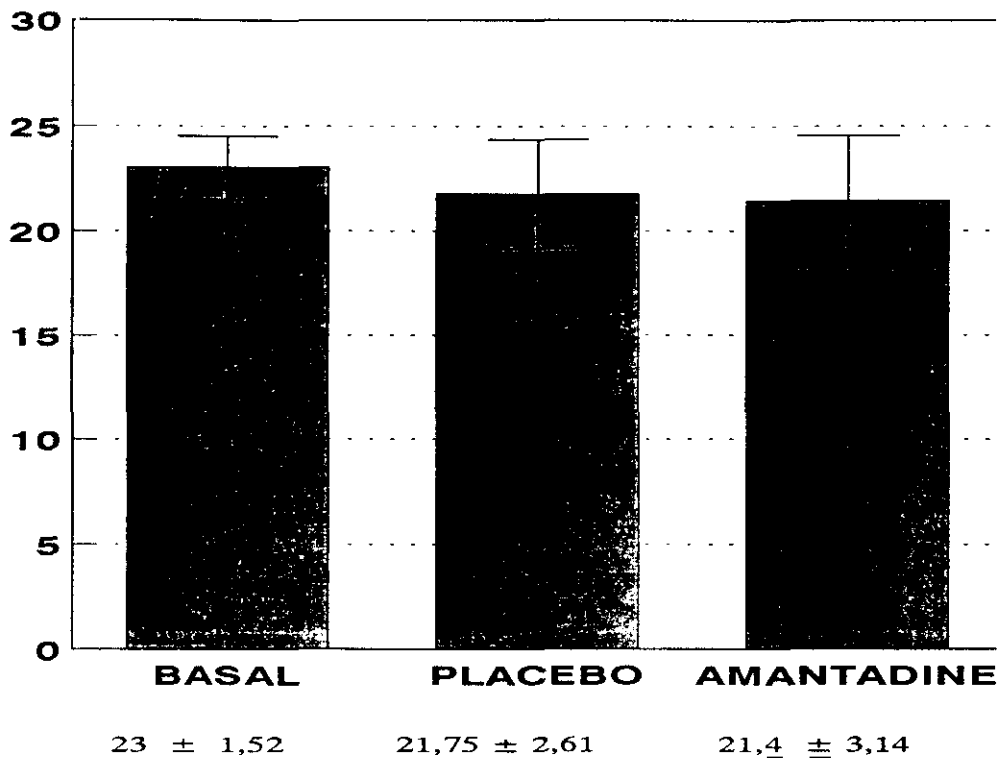


Figura nº 3

## Enfermedad de Parkinson Inventario de depresión de Beck

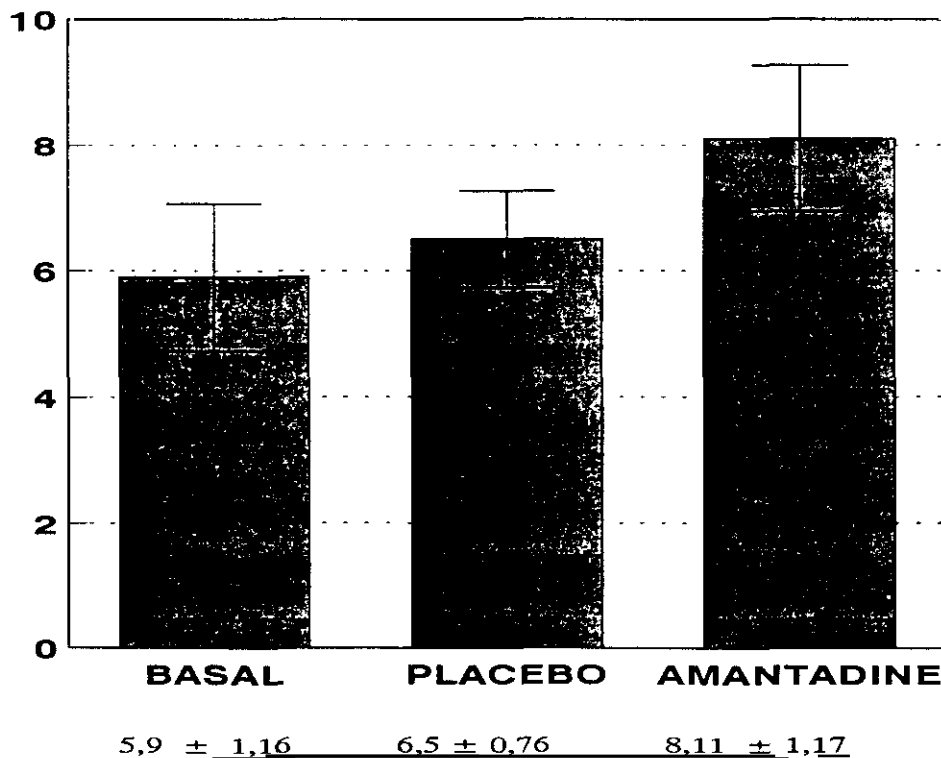


Figura nº 4

# Enfermedad de Parkinson

## ATENCIÓN. CANCELACION ORAL LETRAS

(% pacientes que realizan correctamente)

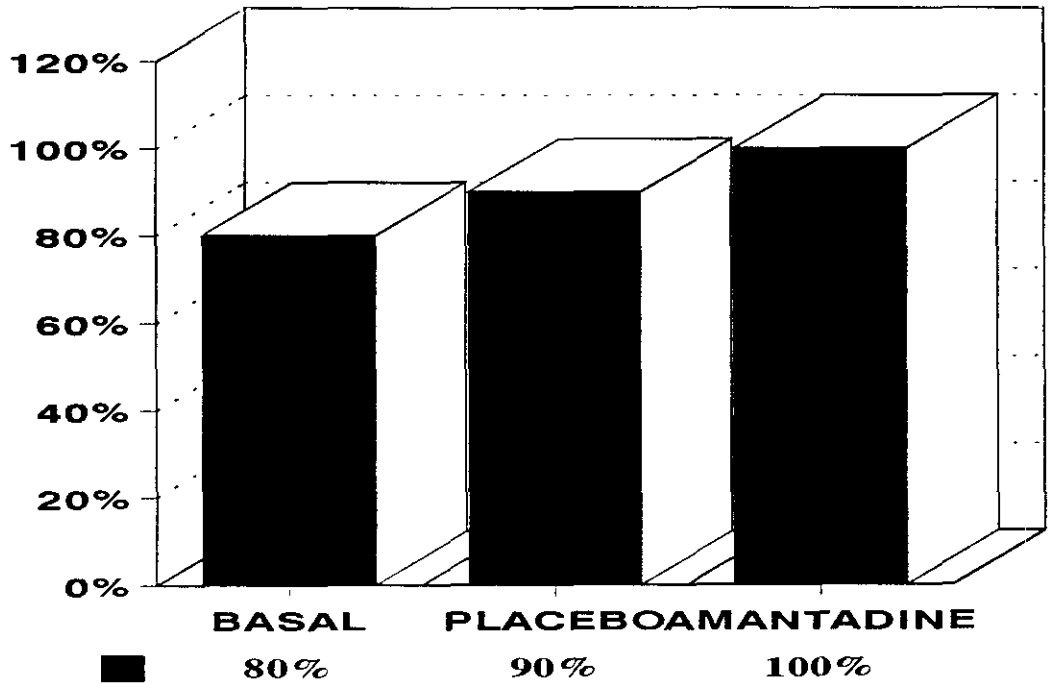


Figura nº 5

# Enfermedad de Parkinson

## Pruebas de atención (T.E.S)

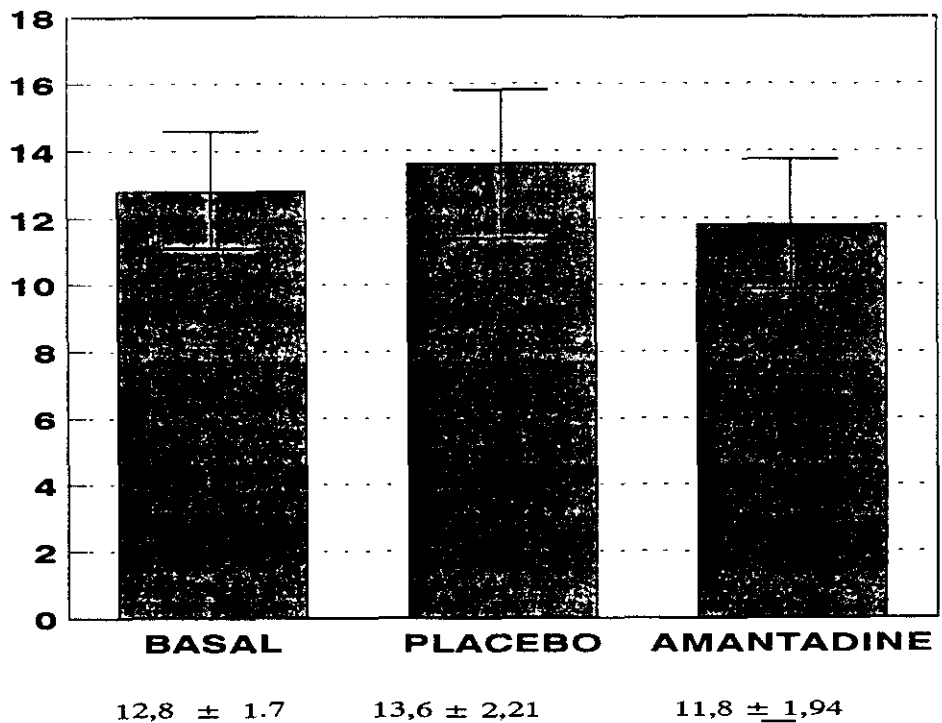


Figura nº 6

Si bien la fatiga medida con autoescalas VAS , o con la parte 1 de la FSS mejoran con placebo, sólo la mejoría con amantadine es significativamente mayor (de m: 3.80 ds: 2.1 basalmente a m :1.82 ds: 1.8 con amantadine en las escalas VAS, y de m: 39.7 ds: 22.13 basalmente a m: 27 ds: 21.08 con amantadine en la parte 1 de la FSS) (ver *tabla 1 y figuras 1 y 2* ).

Aunque la intensidad de los signos de la EP, medidos por la escala UPDRS, disminuyó con placebo y algo más con amantadine, ésta disminución no alcanzó rango signitativo (test de Wilcoxon,  $p < 0.10$ . Ver *tabla 1 y figura 3*).

Respecto a depresión, medida según escala de Beck, ésta empeoró con placebo, y aún más con amantadine, si bien no alcanzó rangos significativos con ninguno (la máxima puntuación fué de 14 en un paciente, considerándose depresión leve a partir de 10), un empeoramiento estadísticamente no significativo, (test de Wilcoxon;  $p < 0.10$ . Ver *tabla 1 y figura 4*).

De lo anterior se deduce que el amantadine disminuye significativamente la fatiga de la enfermedad de Parkinson, medida con las escalas VAS y la parte cuantitativa de la escala FSS, en comparación con placebo, y no se explica esta mejoría por modificaciones en estado de ánimo evaluado mediante la escala de Beck ni por mejoría en la intensidad de los déficits parkinsonianos.

En la prueba de cancelación oral de letras se obtiene que basalmente 8 pacientes la realizan correctamente frente a dos que fallan: uno comete una comisión y otro una omisión. Cuando se les somete a tratamiento con placebo sólo un paciente cometió una omisión, y en la fase de tratamiento con amantadine, de los 9 pacientes que siguen en el estudio ninguno tiene ningún fallo. Usando la función  $\chi^2$  para contingencia de variables cualitativas, vemos que estas diferencias no son significativas (*tabla 1, figura 5*).

Respecto al número de items realizados en el test de atención de semejanzas y diferencias de rasgos faciales encontramos un resultado



ligeramente mejor con placebo (m: 13.6, ds: 6.64 con placebo; frente a m: 12.8, ds 5.39 basalmente y m: 11.8 ds: 5.98 ,el peor de los resultados, con amantadine). Sin que estas diferencias resulten estadísticamente significativas ( $p < 0.50$ ) (*tabla 1, figura 6*)

De estos resultados se deduce que la mejoría que se produce en las puntuaciones los tests de fatiga con el amantadine no guarda relación con la modificación de los test de atención utilizados, que, o bien son homogéneos en las tres circunstancias (basal, placebo y con amantadine), como en el test de cancelación oral de letras, o bien empeoran ligeramente con amantadine, sin ser este empeoramiento estadísticamente significativo.

### ***FUERZA MUSCULAR, FATIGA Y AMANTADINE***

La fuerza muscular se midió con ayuda de un dinamómetro, solicitando al paciente que ejerciera su máxima potencia con ambas manos. Se anotaron las puntuaciones obtenidas a la primera, décima y undécima contracción.

## FUERZA Y FATIGABILIDAD MUSCULAR

**TABLA 2**

	BASAL	PLACEBO	AMANTADINE	B-P(p)	B-A(p)	Sig.
1ª Contrac.	17.5(5.13)	20(5.17)	20(5.43)	<0.20 (T)	<0.20 (T)	NS
última con.	18.75(7)	20.4(7.2)	20.8(6.6)	<0.50 (T)	<0.20 (T)	NS
Media (10 contraccio.)	14.6(4.6)	16.3(4.7)	16.7(4.3)	<0.30 (T)	<0.10 (T)	NS
% de caída	17.3(8.7)	16.8(9.3)	18.06(11)	<0.50 (T)	<0.50 (T)	NS

- Comparación entre primera y última contracción

	BASAL	T <0.5	PLACEBO	T <0.5	AMANTADINE	T <0.5
T P S	17.5(5.13)	NS	20.4(10.2)	NS	20(5.43)	NS
	18.75(7)		20.4(7.2)		20.8(6.6)	

Media (desviación típica)

B-P: Comparación basal-placebo

B-A: Comparación basal-amantadine

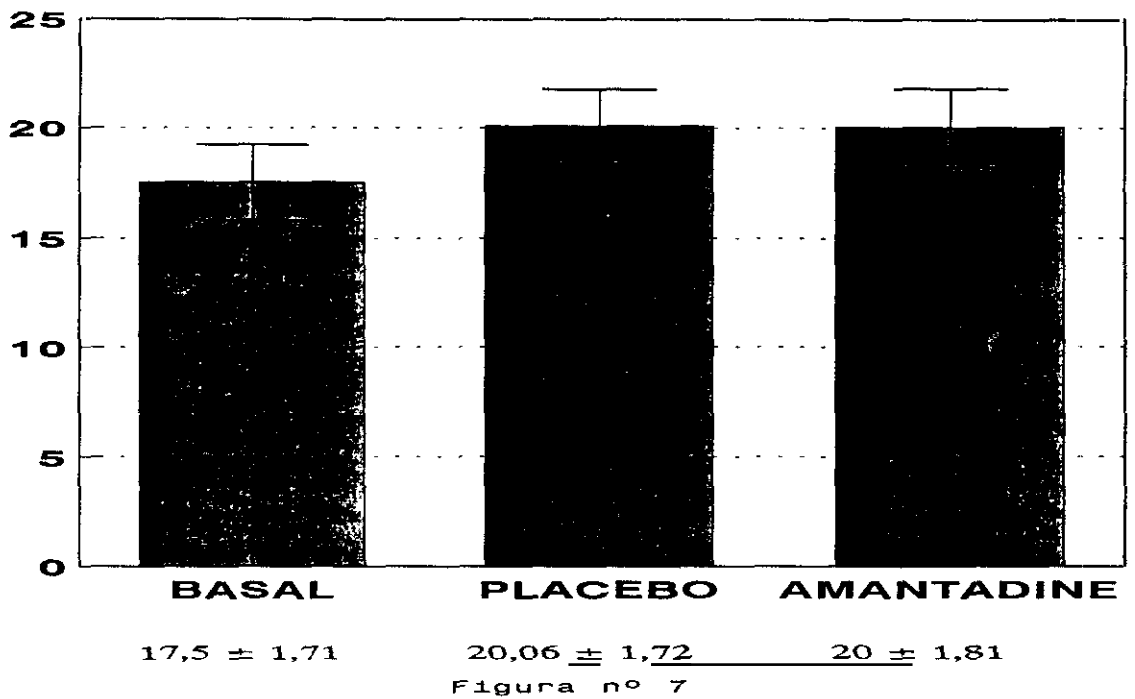
T : t de Student

S : Significativo

NS : No significativo

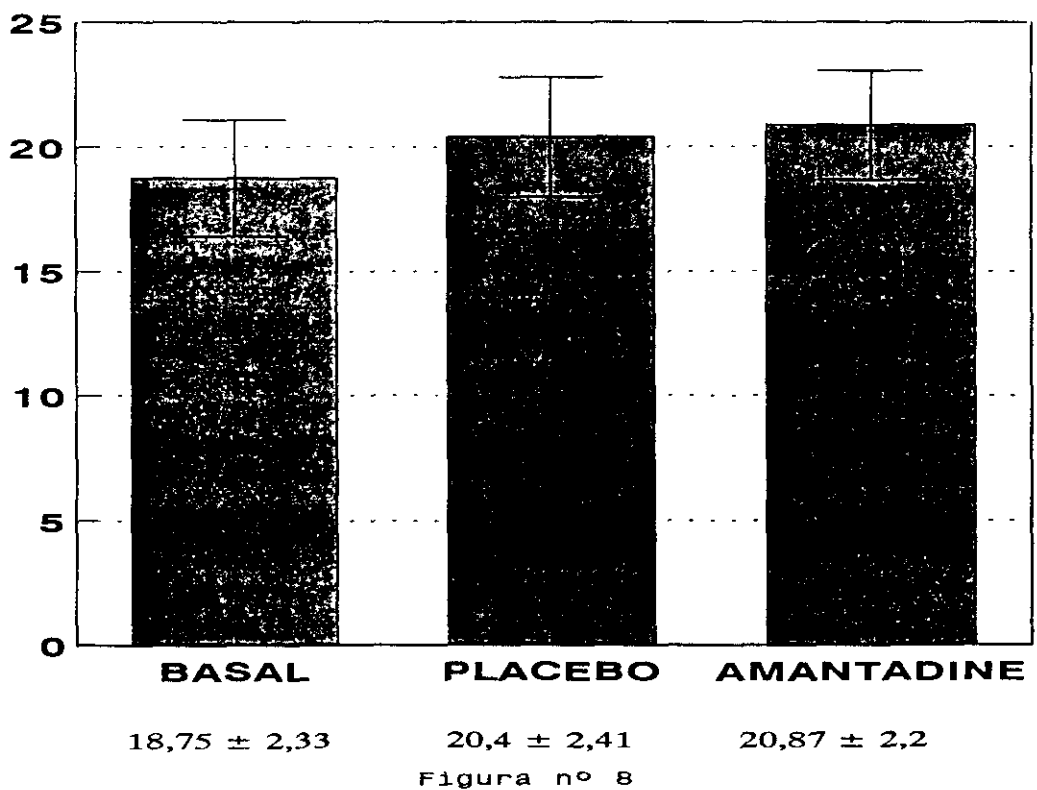
# Enfermedad de Parkinson

## DINAMOMETRO. 1ª CONTRACCION



# Enfermedad de Parkinson

## DINAMOMETRO. ULTIMA CONTRACCION



# Enfermedad de Parkinson

DINAMOMETRO. MEDIA DE 10 CONTRACCIONES

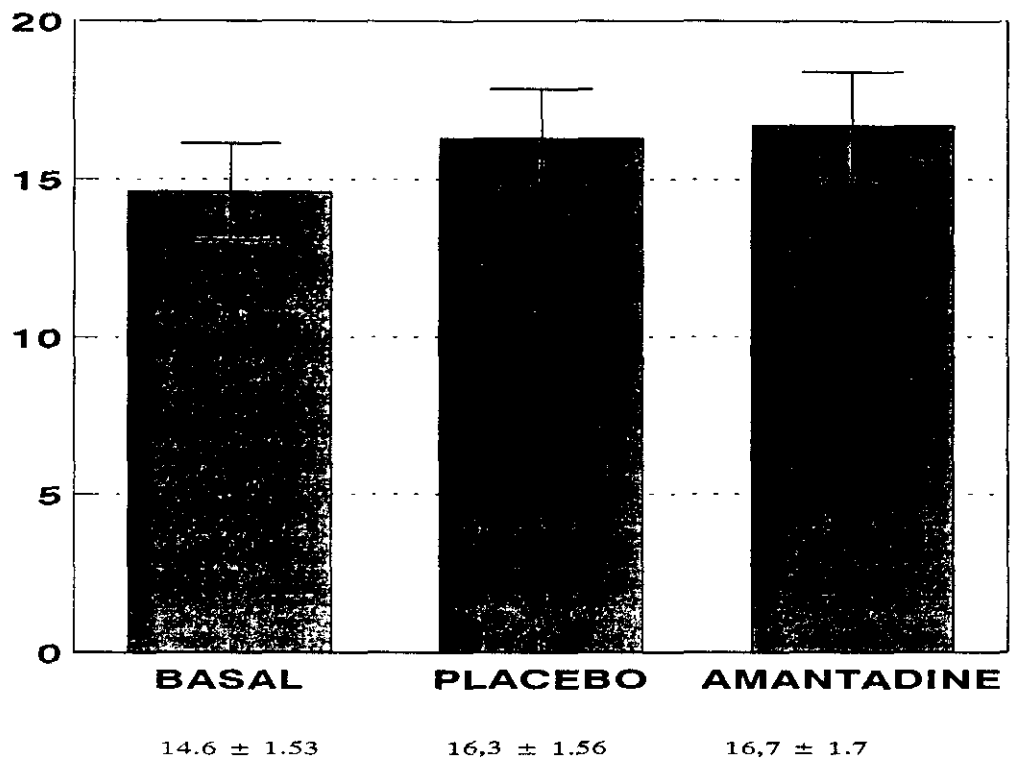


Figura nº 9

# Enfermedad de Parkinson

DINAMOMETRO. PORCENTAJE DE CAIDA EN LA FUERZA MUSCULAR

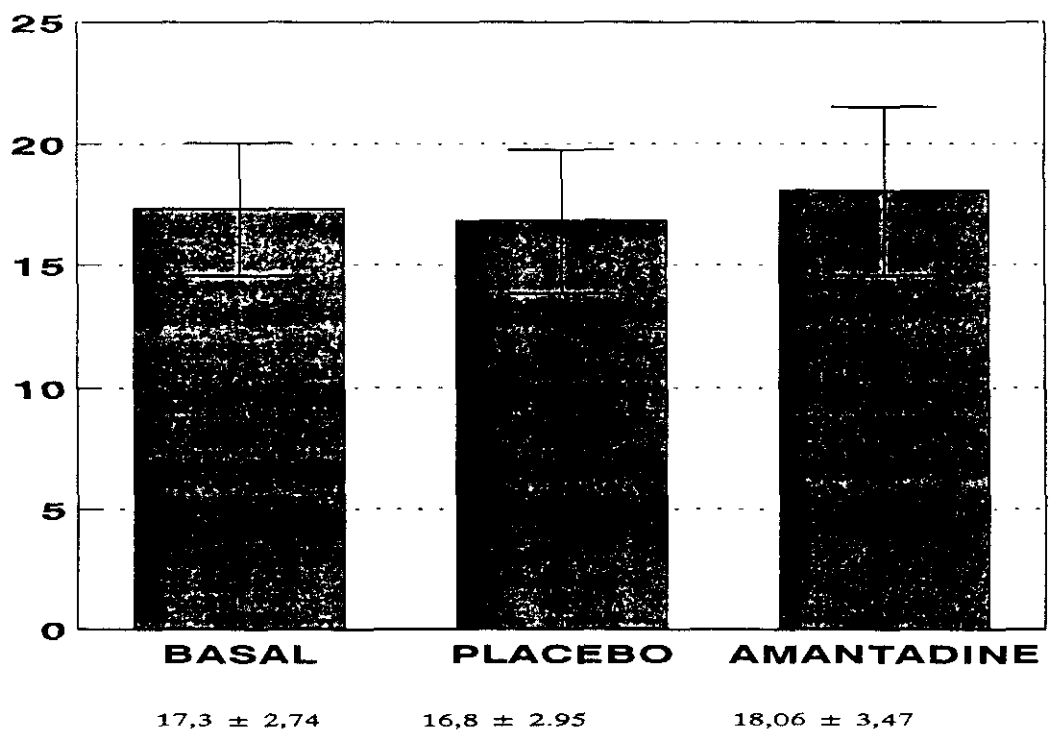


Figura nº 10

En la primera contracción encontramos un aumento de la media, en un rango parecido con placebo y amantadine ( de 17.5 a 20 de media, ver *tabla 2 y fig 7*), pero no alcanza esta diferencia significación estadística; resultados parecidos ocurren con la última contracción, que alcanza unos valores semejantes a la primera, tanto basalmente, como con placebo o amantadine. (*tabla 2 y fig.8* ).

Respecto a la media de las contracciones sucesivas, esta es menor que las medias de la primera y última de las contracciones, volviendo a ser mayor con placebo o amantadine que basalmente, pero sin adquirir estas diferencias rangos estadísticamente significativos. (*tabla 2 y figura 9*)

Como resumen de todo ello, parece que la fuerza muscular, tanto en condiciones basales como de fatiga muscular , es mayor en las valoraciones que se hacen con placebo y amantadine , que en estado basal; si bien los resultados obtenidos se encuentran en el mismo rango con placebo y amantadine, y las diferencias respecto a la basal no alcanzan un rango estadísticamente significativo. Es posible que estas diferencias se deban a un "efecto aprendizaje" y no tanto a un efecto de la medicación (placebo o

amantadine ) en sí misma.

Curiosamente, los valores de la fuerza muscular entre la primera y la última contracción vienen a ser semejantes, posiblemente por la forma de realizar la prueba: tras la realización de las 10 primeras contracciones, se pone el contador del dinamómetro a cero, y se le dice al paciente que realice otra contracción fuerte más, lo que puede inducir mayor fuerza en esta última (para una explicación de éste fenómeno, ver más adelante, en la discusión). En cualquier caso, este hecho hacía imposible valorar fatiga muscular comparado la fuerza entre la primera y la última contracción, por lo que decidimos hacerlo entre la primera y el valor medio de las diez contracciones, en forma del porcentaje de caída en la fuerza muscular. Pues bien, midiendo la fatiga o cansancio muscular de esta forma, tampoco había diferencias significativas de cansancio muscular de la basal (media 17.3% - ds 8.69%) respecto a placebo (m= 16.8% - ds= 9.36 %) o amantadine (m= 18.06% - ds= 11%) (tabla 2, fig 10), de lo que se deduce que la mayoría de la fatiga medida por las escalas VAS y FSS no se debe a mejoría en el cansancio muscular.

## **2.-CARACTERISTICAS DE LA FATIGA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

### **2.1- CARACTERISTICAS CUALITATIVAS (2ª parte de la escala FSS de Krupp)**

**TABLA 3**

1.- El calor agrava la fatiga:	80% (9/10)
2.- El frio mejora la fatiga:	70% (7/10)
3.- La fatiga fue el primer síntoma:	30% (3/10)
4.- La fatiga es el peor síntoma:	40% (4/10)
5.- La fatiga agrava otros síntomas:	70% (7/10)
6.- Actividad que más cansa:	
6.1. Caminar	50% (5/10)
6.2. Subir escaleras	20% (2/10)
6.3. Escribir	10% (1/10)
6.4. Masticar	10% (1/10)
6.5. Hablar	10% (1/10)
6.6. Movim. braquiales repetidos	0% (0/10)

# Enfermedad de Parkinson

## Exámen cualitativo de la fatiga (FSS. Parte 2)

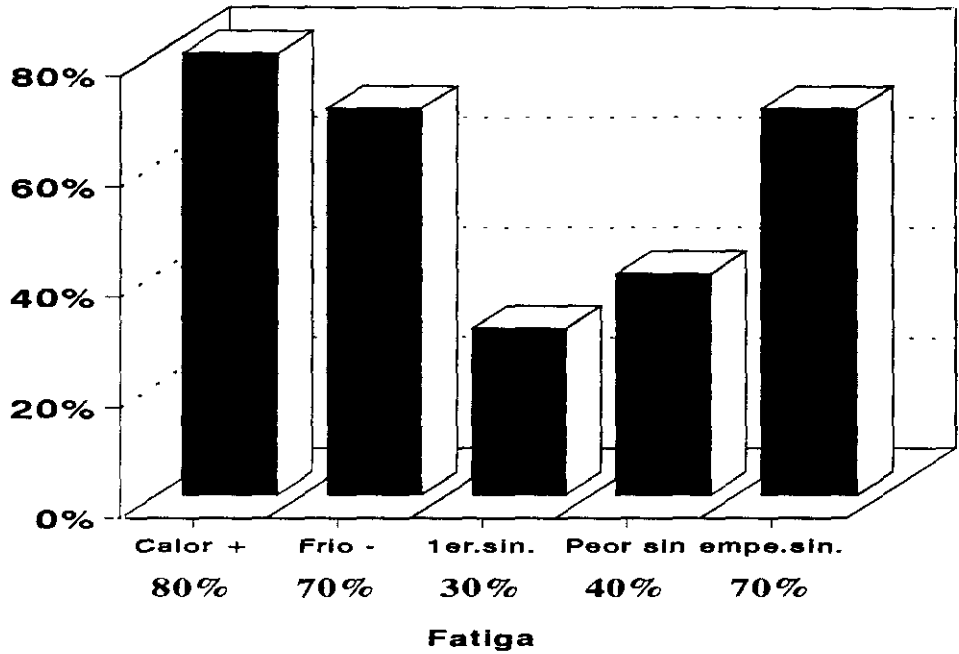


Figura nº 11

# PARKINSON

## CUALITATIVO

Actividad que más le cansa

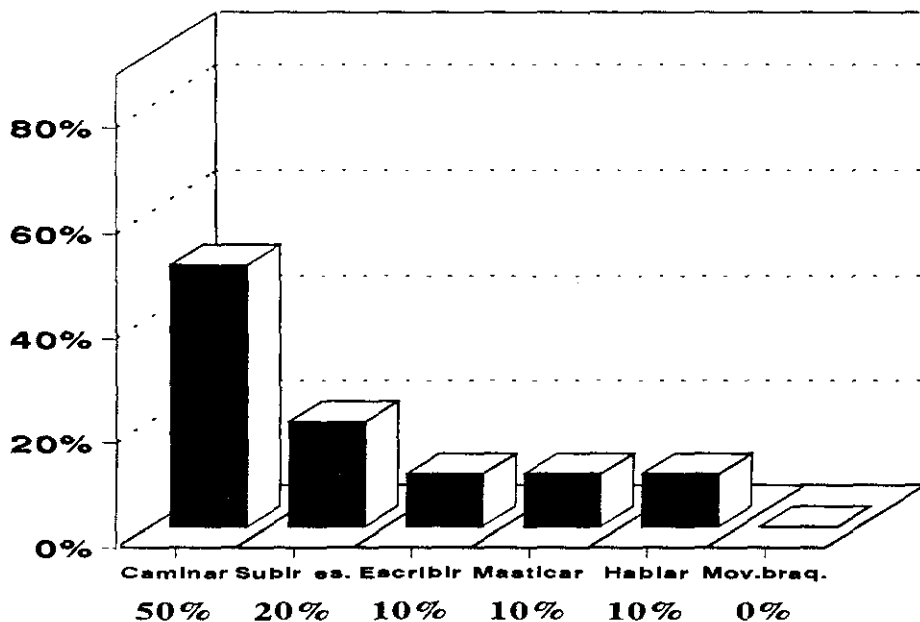


Figura nº 12



De los 10 pacientes, el calor agravaba los síntomas en 8, el frío los mejoraba en 7, se considera el primer síntoma en 3, el peor en 4 y se considera que agrava otros síntomas en 7.

Respecto a la actividad que más cansa, ésta fué el caminar en 5 pacientes, subir escaleras en 2, escribir, masticar o hablar, respectivamente, en un paciente, mientras que ninguno refería que la actividad que más le cansara fuera la realización de movimientos repetidos con los miembros superiores (*tabla 3 y figs 11 y 12*)

## **2.2.- CARACTERISTICAS CUANTITATIVAS**

Usando la función de regresión de la R de Pearson para variables cuantitativas, no se encontró relación significativa entre la fatiga, medida por las escalas VAS y 1ª parte de la FSS, y la depresión (medida por escalas de Beck), gravedad de la enfermedad (medida por la UPDRS), atención (medida por test de apreciación de diferencias entre estímulos semejantes) y cansancio muscular (medida por la caída en fuerza muscular) (*tabla 4 y figs. 13 a 20*)

**CARACTERISTICAS CUANTITATIVAS**

(Correlación por R de Pearson)

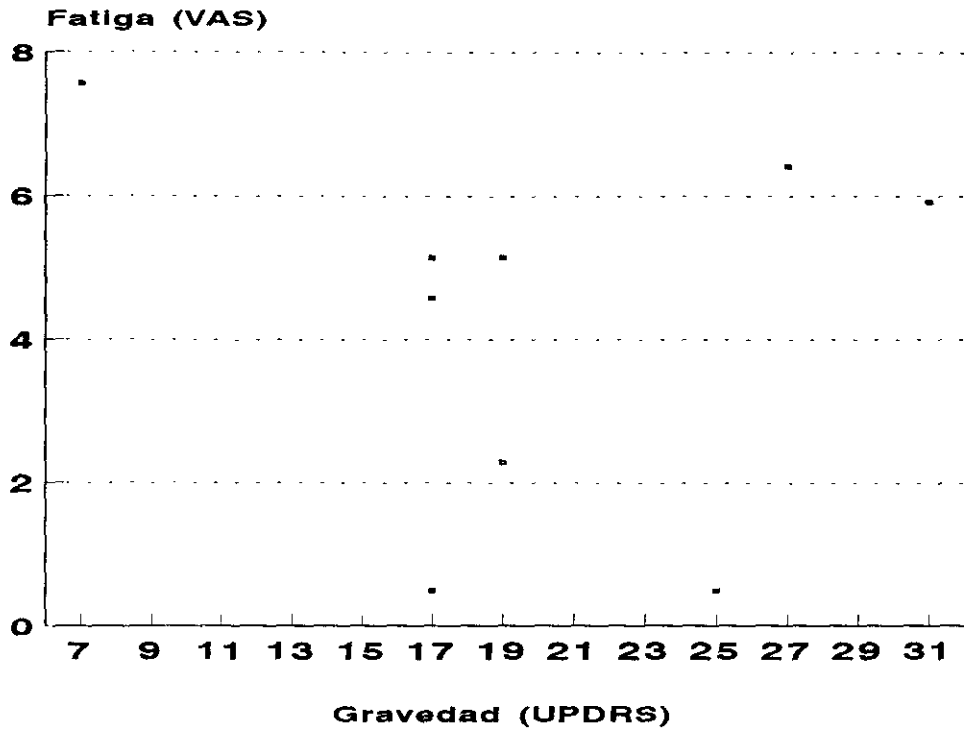
**TABLA 4**

	GRAVEDAD	HUMOR (BECK)	ATENCION (TES)	% CAIDA FUERZA
	$r_E > < r_p$	$r_E > < r_p$	$r_E > < r_p$	$r_E > < r_p$
Escala VAS	0.09 < 0.602 NS	0.409 < 0.602 NS	0.342 < 0.666 NS	0.04 < 0.666 NS
FSS (1*)	0.08 < 0.576 NS	0.234 < 0.576 NS	0.617 > 0.666 NS	(-)0.579 < 0.632 NS

$r_E$  : Coeficiente de correlación R experimental

$r_p$  : Coeficiente de correlación R de Pearson con  $p = 0.05$

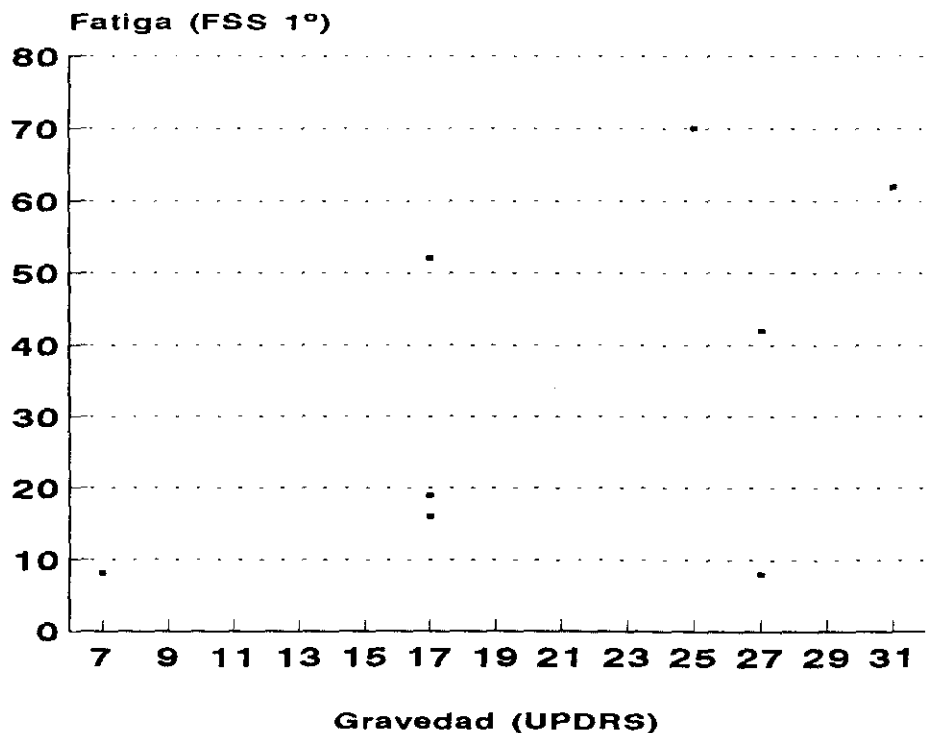
## CORRELACION GRAVEDAD PARKINSON-FATIGA



$r = (-)0.0989 < r_p(p=0.05) = 0.602 \rightarrow NS$

Figura 13

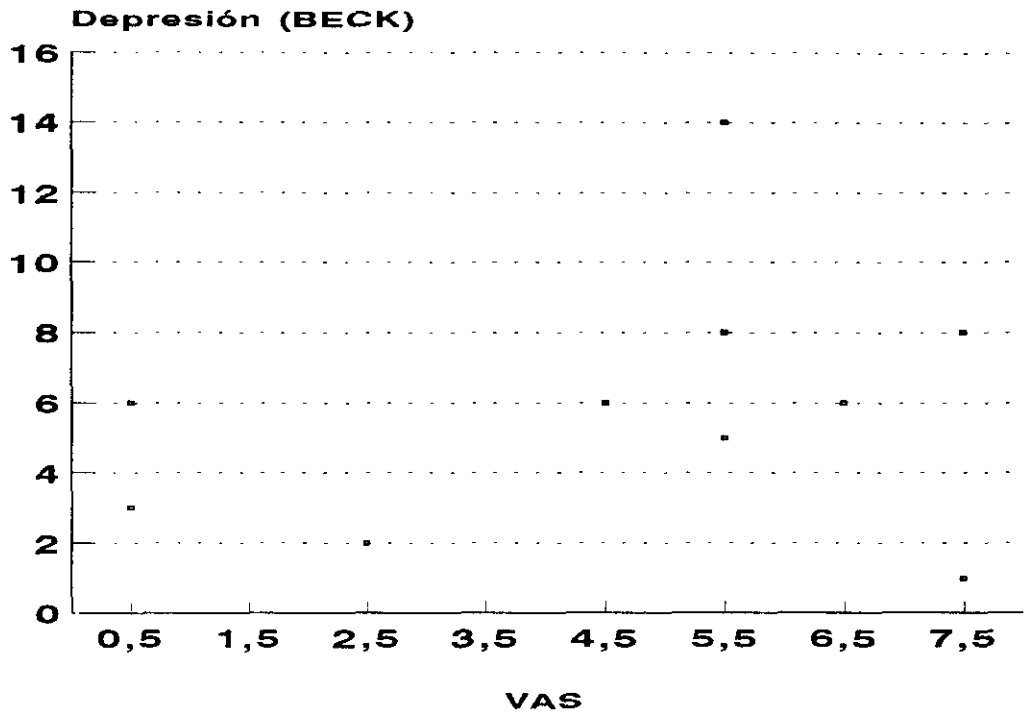
## CORRELACION GRAVEDAD PARKINSON FATIGA



$r = 0,409 < r_p(p=0.05) = 0,602 \rightarrow NS$

Figura n° 14

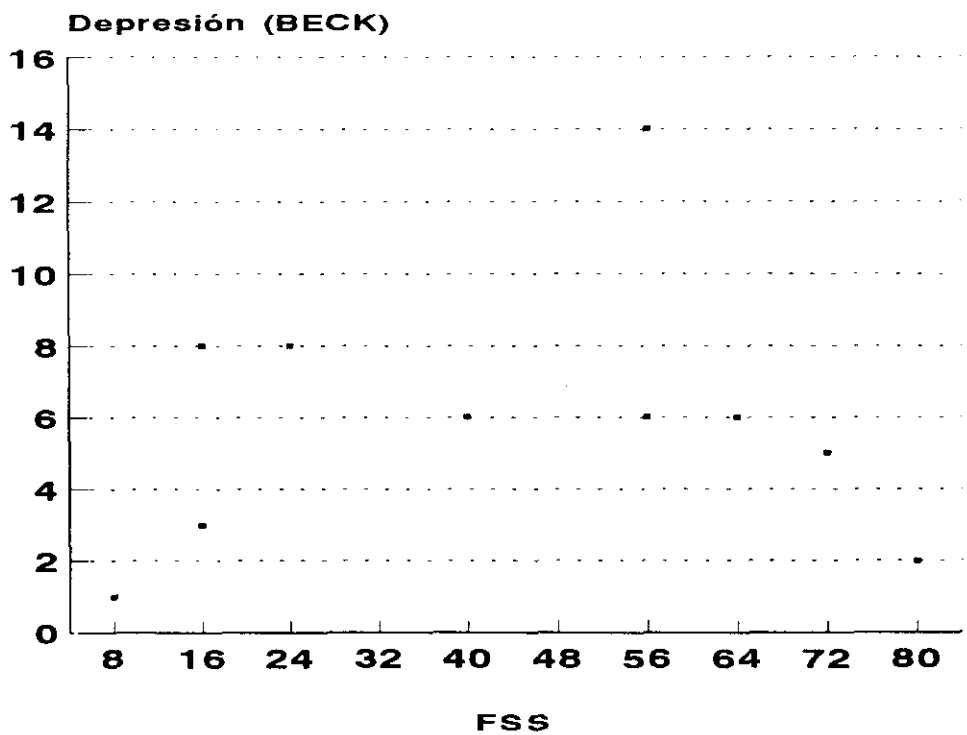
## CORRELACION FATIGA-DEPRESION PARKINSON



$r_s = 0,409 < r_p(p=0.05) = 0,602 \rightarrow NS$

Figura nº 15

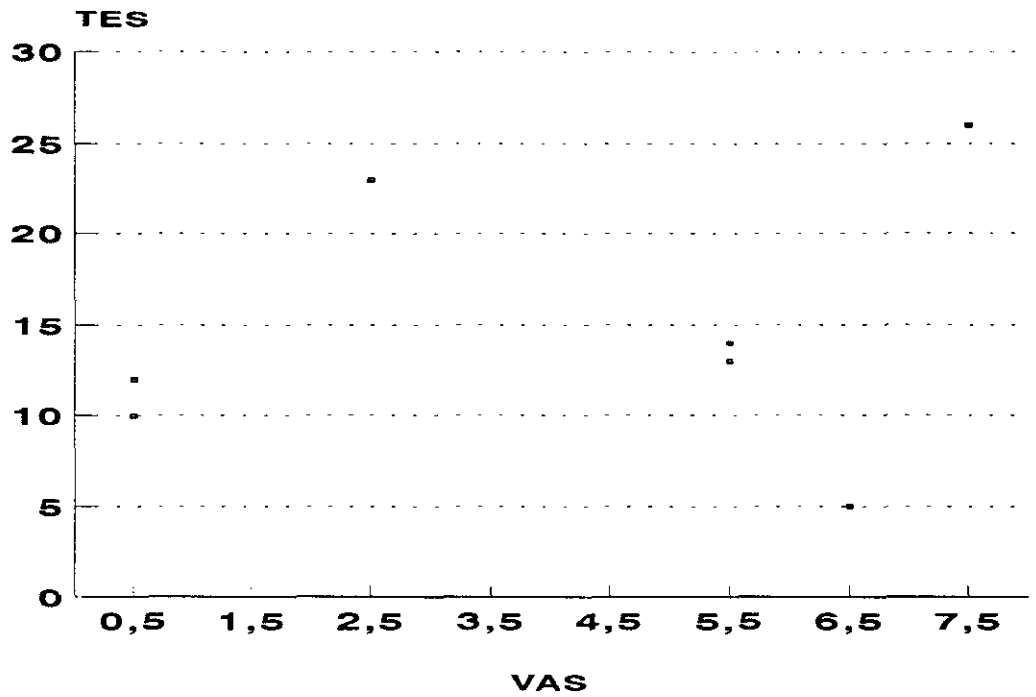
## CORRELACION FATIGA-DEPRESION PARKINSON



$r_s = 0,409 < r_p(p=0.05) = 0,602 \rightarrow NS$

Figura nº 16

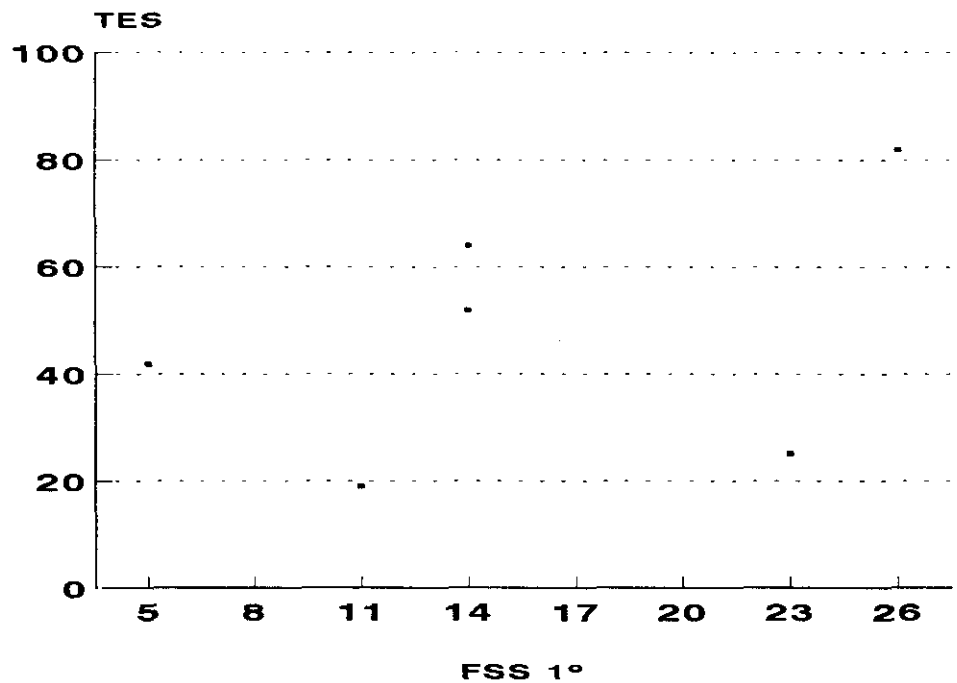
## CORRELACION FATIGA-ATENCION PARKINSON



$r = 0,342$   $\langle r_p(p=0.05) = 0,666 \rightarrow NS$

Figura nº 17

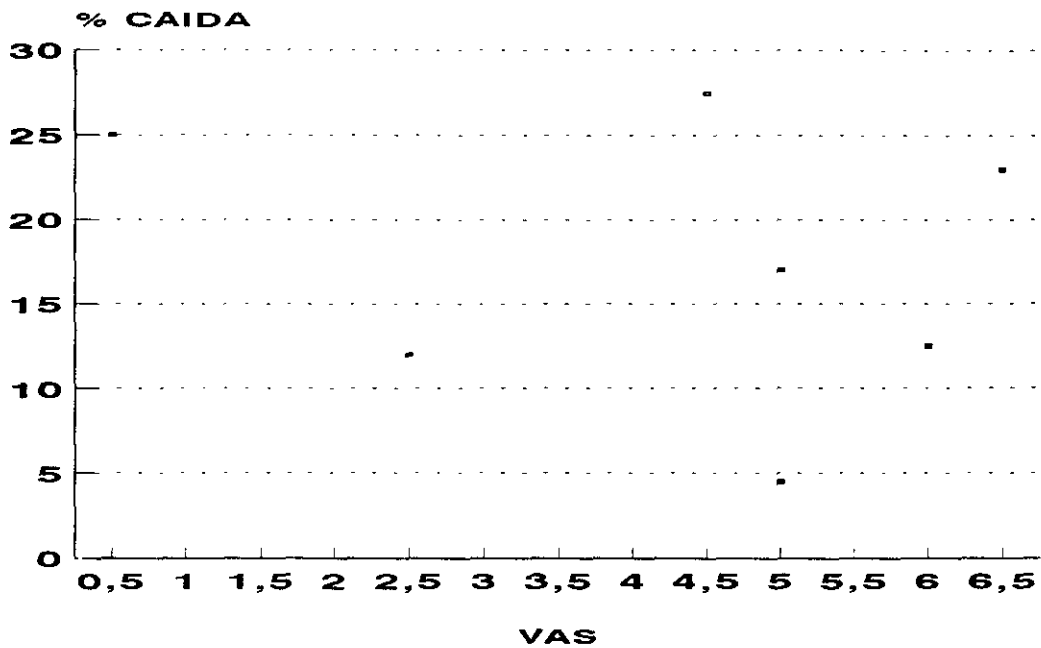
## CORRELACION FATIGA-ATENCION PARKINSON



$r = 0,409$   $\langle r_p(p=0.05) = 0,602 \rightarrow NS$

Figura nº 18

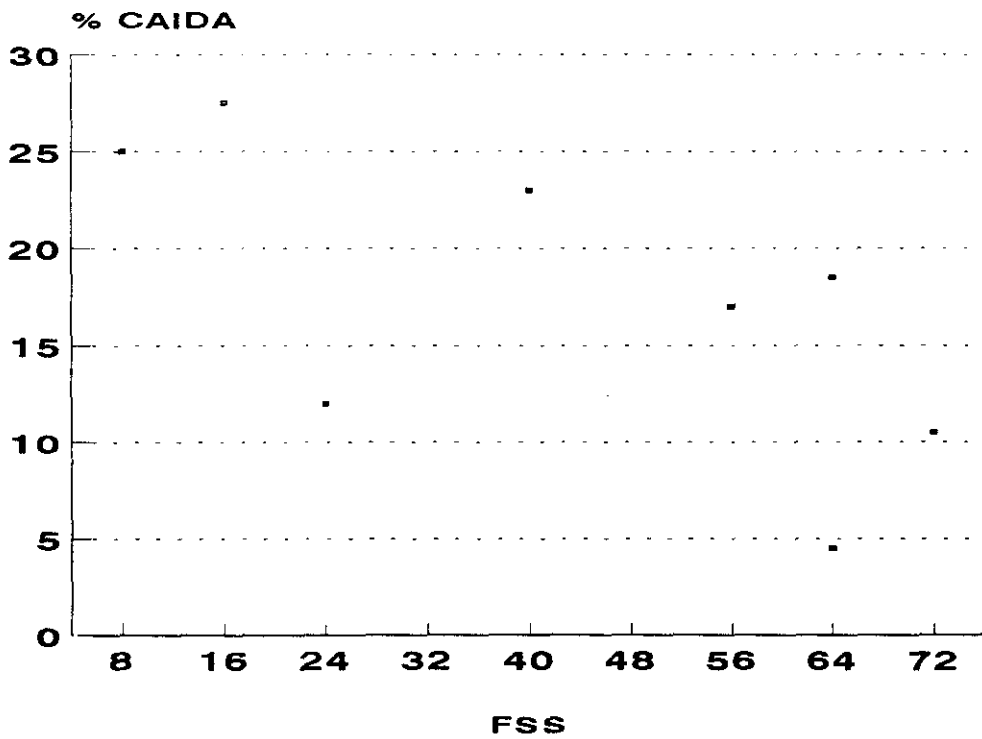
**CORRELACION FATIGA-CANSANCIO MUSCULAR  
PARKINSON**



$r_s = 0,04$   $\langle r_p(p=0.05) = 0,666 \rightarrow NS$

**Figura nº 19**

**CORRELACION FATIGA-CANSANCIO MUSCULAR  
PARKINSON**



$r_s = (-) 0,579$   $\langle r_p(p=0.05) = 0,632 \rightarrow NS$

**Figura nº 20**

Como conclusión de todo lo anterior, el amantadine mejora la fatiga en la enfermedad de Parkinson, medida por escalas validadas de fatiga de Krupp, en un rango estadísticamente significativo, sin que esta mejoría pueda ser atribuída a efecto placebo, mejoría en la gravedad de la enfermedad de Parkinson, depresión subyacente, atención (al menos con los tests usados), o en fuerza y resistencia muscular a la actividad mantenida. Asimismo, la fatiga de la enfermedad de Parkinson no parece que dependa de la gravedad de la enfermedad, cambios en estado de ánimo, deficits de atención o cansancio muscular.

# **RESULTADOS ESCLEROSIS MULTIPLE**



## **ESCLEROSIS MULTIPLE**

Se seleccionaron 10 pacientes( 7 mujeres y 3 varones) con edades comprendidas entre los 25 y los 46 años( media:33 ds:3.5 ) de la Unidad de Esclerosis Múltiple de la consulta de Neurología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, que aceptaron voluntariamente entrar en el estudio . Todos ellos sufrían una forma definida de EM ( bien clinicamente, o clinicamente probable y definida con apoyo de laboratorio), 3 en forma clinica crónica-progresiva, y 7 en fase de brotes y remisiones (ya con secuelas en 3). Ninguno de ellos presentó un brote durante el estudio ni lo había presentado en los dos meses anteriores. En la escala funcional de Kurtzke puntuaban entre 2 y 6 (media 3.9; ds 1.99), y sólo un paciente estaba tomando medicación de forma crónica (baclofén, a dosis de 30 mgr/día). Dos abandonaron el estudio, ambos cuando estaban bajo amantadine; uno de ellos refirió vértigo, cefaleas y sintomatología depresiva, que le obligó a abandonar el tratamiento, y otro una erupción cutánea que atribuyó a la medicación.

**1.-RESPUESTA AL AMANTADINE**

**TABLA 5**

**1.- FATIGA**

	BASAL	PLACEBO	AMANTADINE	B-P(p)	B-A(p)	Sig.
Escala VAS	6.34(1.99)	6.42(2.03)	5.34(1.95)	<0.50 (T)	<0.30 (T)	NS
FSS (1*)	73.8(8.6)	71.1(11.5)	62.8(8.2)	<0.10 (W)	<0.05 (W)	S

**2.- ATENCION**

	BASAL	PLACEBO	AMANTADINE	B-P(p)	B-A(p)	Sig.
T.E.S.	23.1(5.9)	24.8(6.1)	26.3(4.8)	<0.50 (T)	<0.40 (T)	NS
Cancela. B/M	8/2	9/1	7/1			NS $\chi^2 = 0,36$

**3.- INVENTARIO DE BECK**

	BASAL	PLACEBO	AMANTADINE	B-P(p)	B-A(p)	Sig.
BECK	9.4(3.5)	8.9(4.5)	10.5(4.6)	<0.10(W)	<0.10(W)	NS

Media (desviación típica)

B-P: Comparación basal-placebo

B-A: Comparación basal-amantadine

T : t de Student

W : Test de Wilcoxon

B : nº de pacientes que realizan correctamente la prueba

M : nº de pacientes que no realizan correctamente la prueba

S : Significativo

NS : No significativo

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## AUTOESCALA VAS

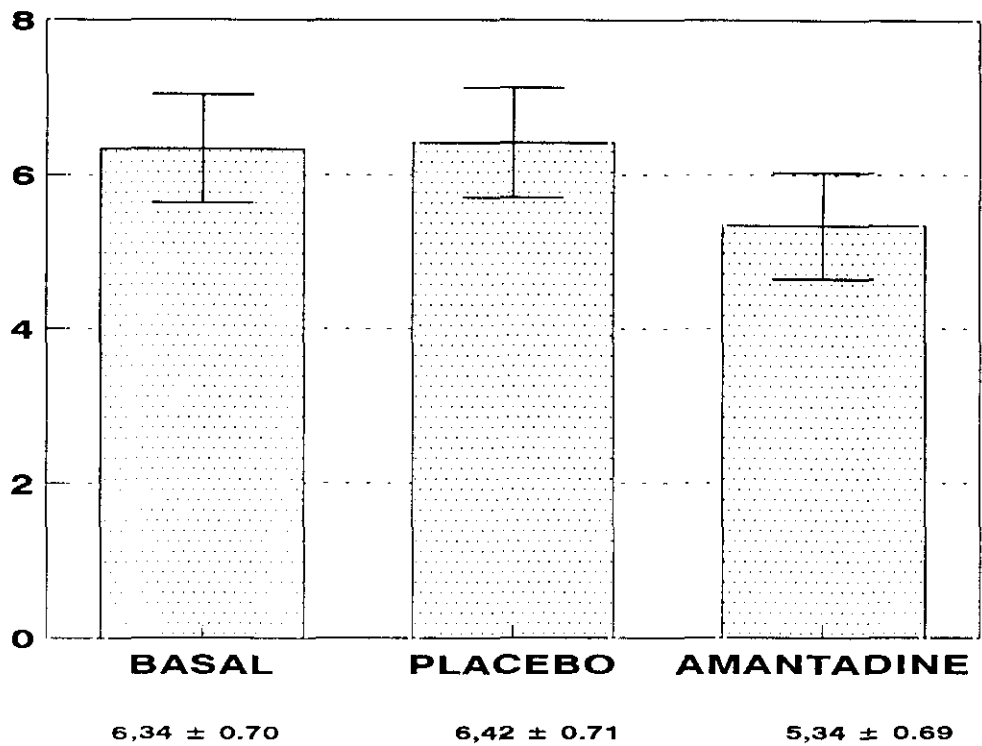


Figura nº 21

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## Escala de Fatiga (KRUPP)

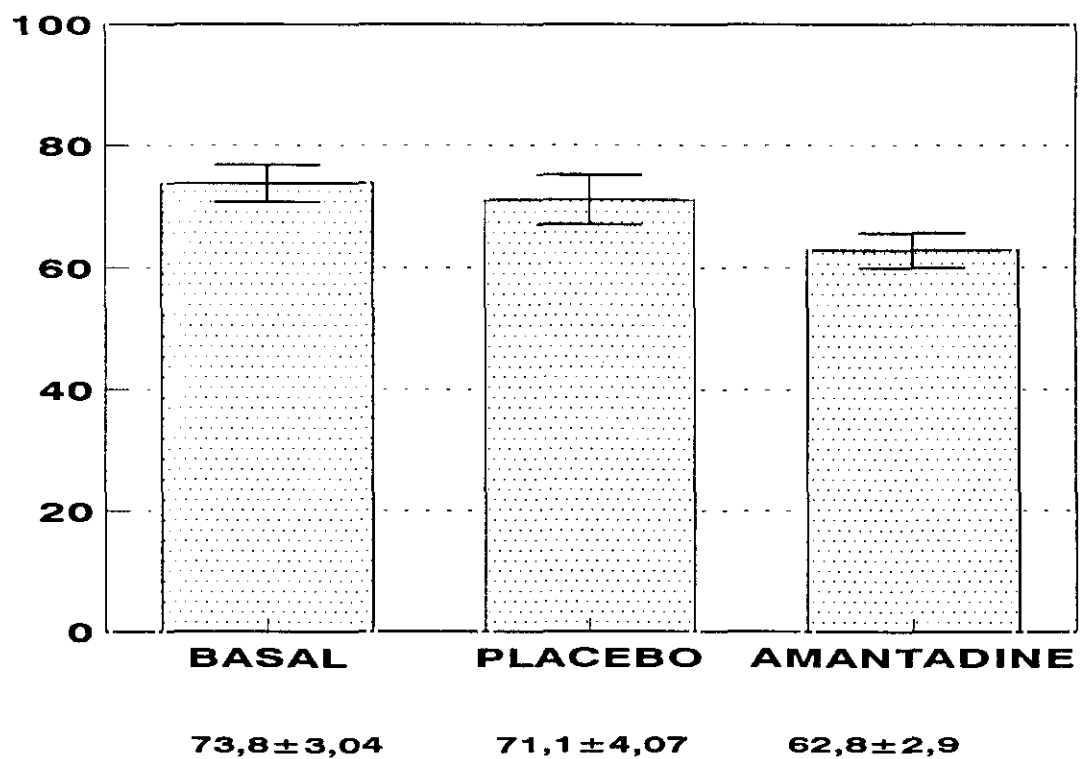


Figura nº 22

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## TEST DE DEPRESION (BECK)

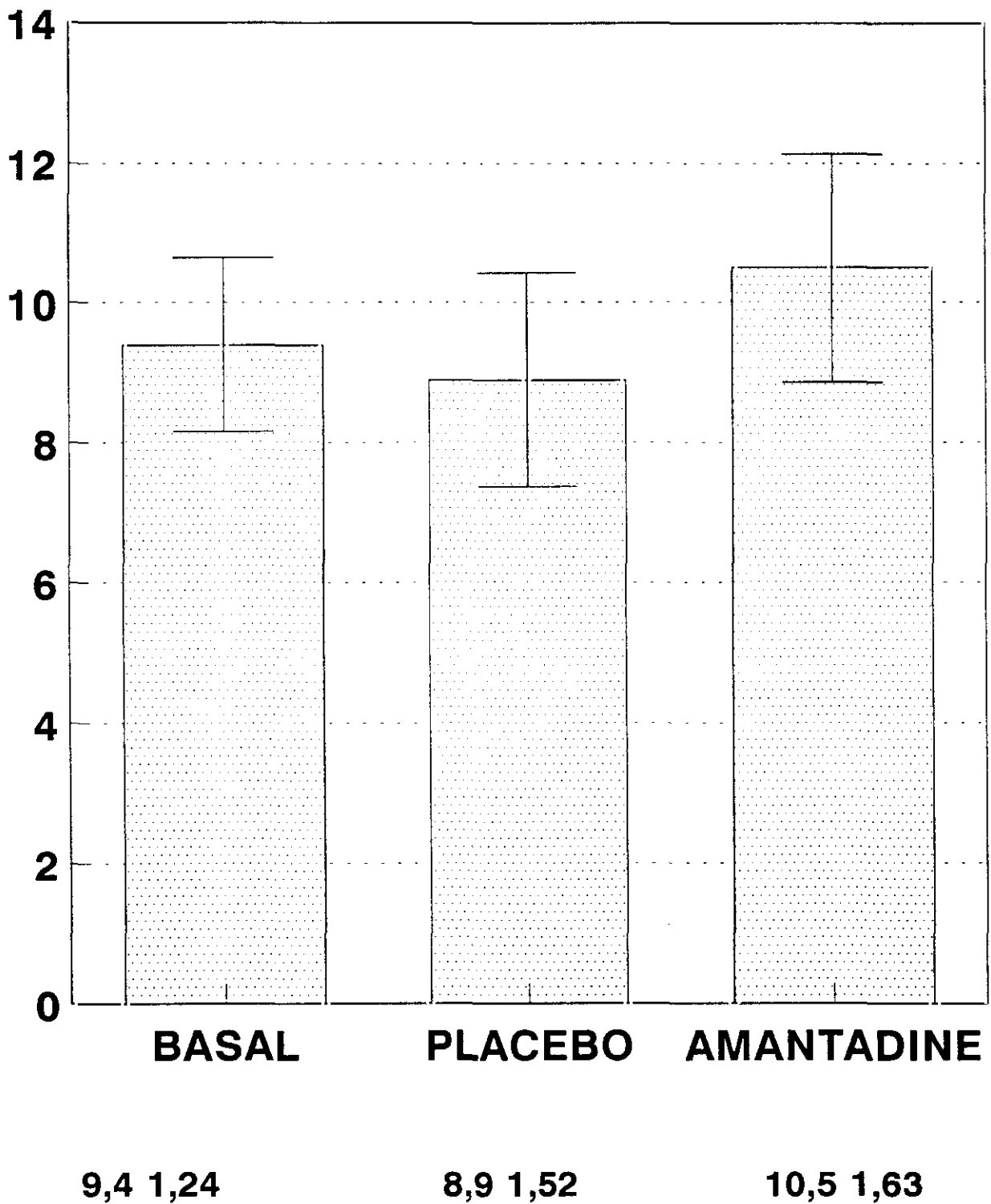


Figura nº 23

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## ATENCIÓN CANCELACION ORAL DE LETRAS

(% pacientes que lo realizan correctamente)

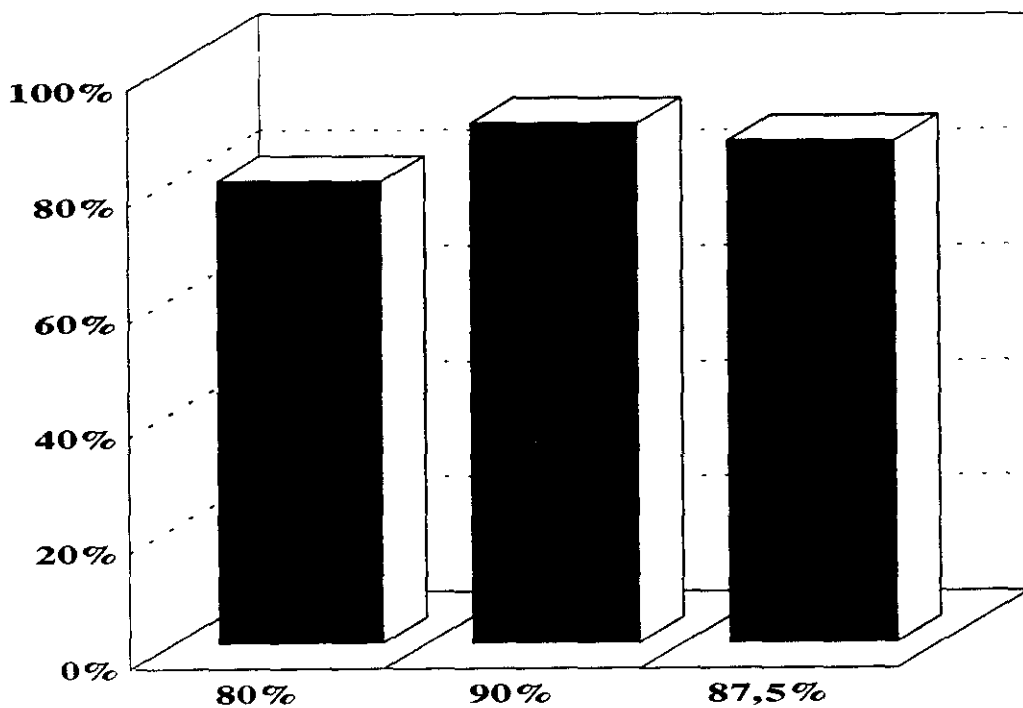


Figura nº 24

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## ATENCIÓN. TES

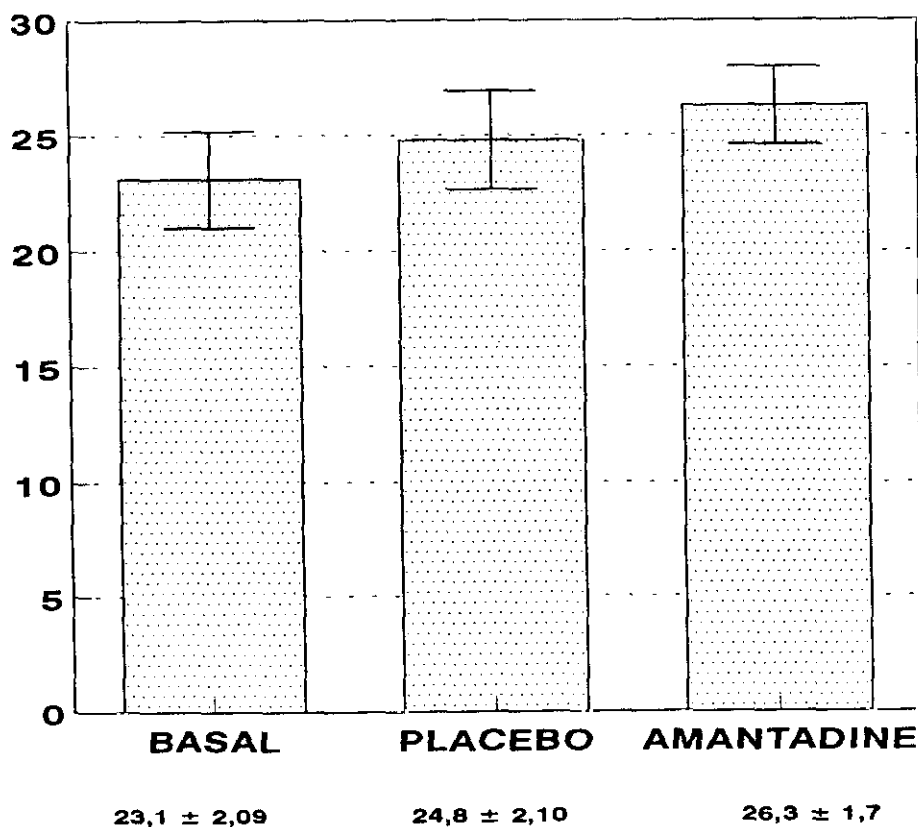


Figura nº 25

La valoración de la fatiga realizada mediante las escalas VAS demuestra una mejoría con amantadine ( $m=5.34$ ,  $ds=1.95$ ) respecto a la puntuación basal ( $m=6.34$   $ds=1.99$ ) y placebo, ( $m=6.42$ ,  $ds 2.03$ ), las diferencias no alcanzan rango de significación estadística, ( $p < 0.30$ ). Sin embargo usando la primera parte (cuantitativa ) de la FSS de Krupp, la mejoría que se obtiene bajo amantadine ( $m=62.8$   $ds=8.2$ ) respecto a basal ( $m=73.8$   $ds=8.6$ ) resulta significativa estadísticamente (test de Wilcoxon  $p < 0.05$ ), mientras que no hay diferencias cuando los pacientes tomaban placebo ( $m=71.1$   $ds=11.5$ ) (ver *tabla 5*, y *figs.21* y *22*).

Respecto a depresión medida según escala de Beck, los rangos son algo peores con amantadine ( $m=10.5$   $ds=4.6$ ) que basalmente ( $m=9.4$   $ds=3.5$ ) o con placebo (situación en la que se obtienen las mejores puntuaciones  $m=8.9$   $ds 4.3$ ), pero sin alcanzar las diferencias rangos estadísticamente significativos, ni los valores absolutos rangos de preocupación clínica (ver *tabla 5* y *figura 23*). Tampoco mejoró la escala de Kurtzke entre estado basal, placebo y tratamiento con amantadine.

En resumen, el amantadine mejora la fatiga en EM, siendo esta mejoría más notoria en la parte cuantitativa de la FSS de Krupp que en las escalas VAS, no dependiendo esta mejoría de una mejoría concomitante en el estado de ánimo medida por la escala de Beck, ni en la incapacidad funcional medida por la

escala de Kurtzke.

En el test de cancelacion oral de letras, en condiciones basales, 8 pacientes no presentaban ningún fallo, y 1 cometía una omisión y otro una comisión. En tratamiento con placebo sólo un paciente comete una omisión. Con amantadine, 7 pacientes no presentan ningún fallo y 1 una omisión. (tabla 5 y figura 24). Aplicando el test  $\chi^2$  de Pearson para contingencia de variables cuantitativas, estas diferencias no alcanzan rango de significación estadística.

En el test de diferencias de rasgos faciales la mejor puntuación se obtiene con amantadine ( $m=26.3$   $ds=4.8$ ) respecto a estado basal ( $m=23.1$   $ds=5.9$ ) y tratamiento con placebo ( $m=24.8$   $ds=6.1$ ), aunque estadísticamente estas diferencias no son significativas (ver tabla 5 y fig.25).

En resumen, no se aprecian cambios significativos en los tests de atención utilizados atribuibles a la administración de amantadine, respecto a la basal o al placebo. Por tanto, es razonable asumir que la mejoría obtenida en las escalas de fatiga no es explicable a través de una mejoría en la atención.

**FUERZA MUSCULAR, FATIGA Y AMANTADINE**

**TABLA 6**

	BASAL	PLACEBO	AMANTADINE	B-P(p)	B-A(p)	Sig.
1ª Contrac.	17(8.3)	20.4(10.2)	21.5(11)	<0.30 (T)	<0.20 (T)	NS
última con.	16.6(7.5)	18.7(8.7)	18.6(10.1)	<0.40 (T)	<0.40 (T)	NS
Media 10 contraccio.	15.8(7.9)	15.8(8.1)	16.5(8.7)	<0.50 (T)	<0.50 (T)	NS
% de caída	23(14.7)	26(18.3)	24(17.3)	<0.50 (T)	<0.50 (T)	NS

- Comparación entre primera y última contracción

	BASAL	t <0.5	PLACEBO	t <0.5	AMANTADINE	t <0.5
T	17(6.3)	NS	20.4(10.2)	NS	21.5(11)	NS
P	16.6(7.5)		18.7(8.7)		18.6(10.1)	
S						

Media (desviación típica)

B-P: Comparación basal-placebo

B-A: Comparación basal-amantadine

T : t de Student

S : Significativo

NS : No significativo



## ESCLEROSIS MULTIPLE DINAMOMETRO. 1ª CONTRACCION

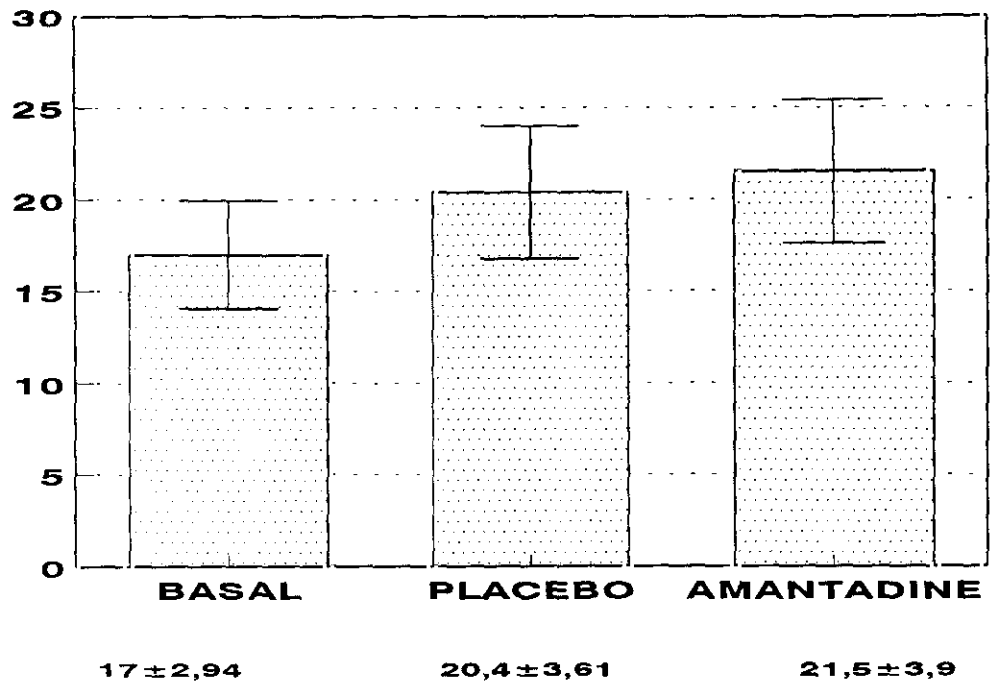


Figura nº 26

## ESCLEROSIS MULTIPLE DINAMOMETRO. ULTIMA CONTRACCION

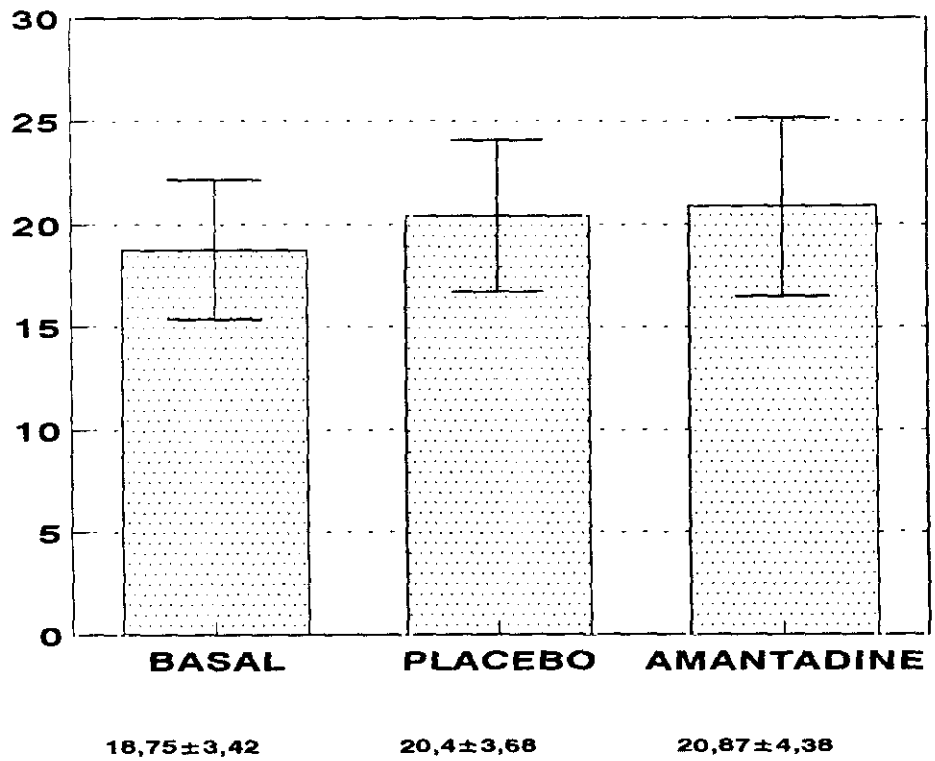


Figura nº 27

## ESCLEROSIS MULTIPLE DINAMOMETRO. MEDIA DE 10 CONTRACCIONES

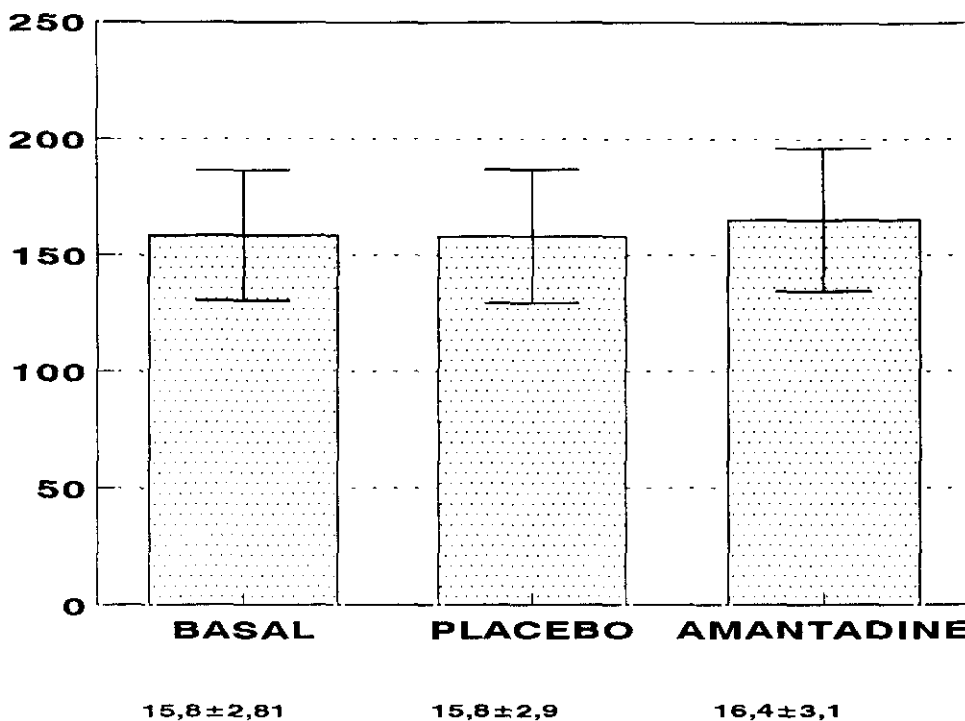


Figura nº 28

## ESCLEROSIS MULTIPLE DINAMOMETRO. % CAIDA FUERZA MUSCULAR

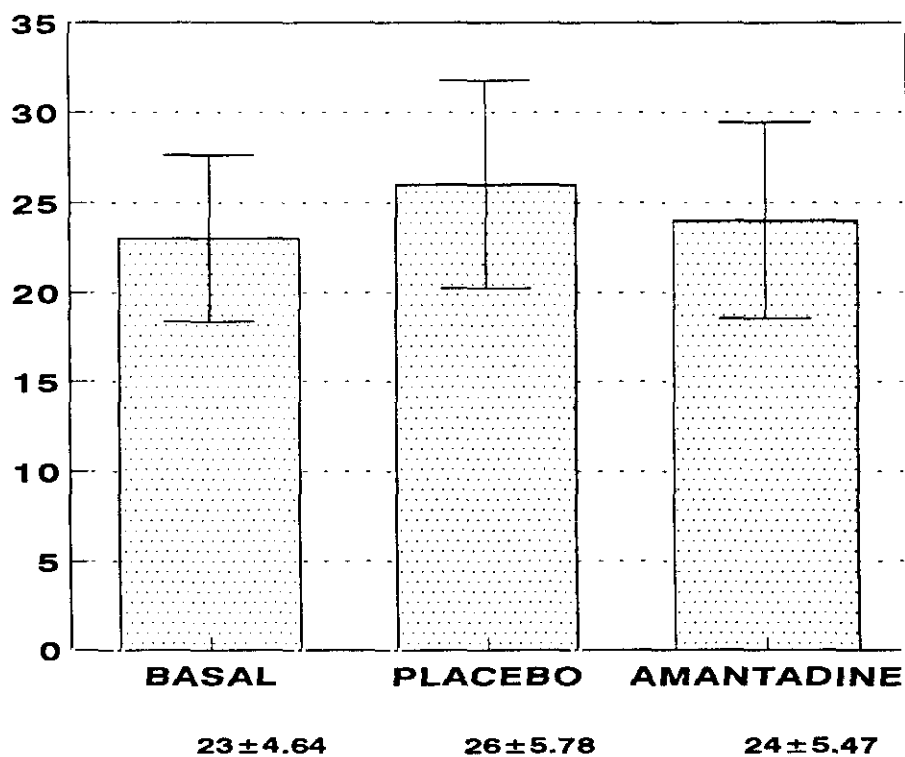


Figura nº 29

con placebo o amantadine (alrededor de 20 de media) que en condiciones basales ( $m=17$   $ds=8.3$ ), aunque la diferencia no alcanza rangos significativos (ver *tabla 6, fig 26*). En la última contracción, pasa algo parecido: mejora respecto a la basal ( $m=16.6$   $ds=7.5$ ) aproximadamente igual con placebo ( $m=18.7$   $ds=8.7$ ) que con amantadine ( $m=18.6$   $ds=10.1$ ), pero sin alcanzar rangos significativos. (*tabla 6, figura 27*). Tampoco se alcanzan diferencias estadísticamente significativas entre la primera y la última contracción ni en condiciones basales, con placebo o amantadine, si bien la última contracción tiende a ser menos potente que la primera (*tabla 6*)

La media de las contracciones sucesivas arroja unos valores inferiores que la 1ª y la última contracción, siendo similar en condiciones basales y con placebo (alrededor de 15.8), y más alta con amantadine ( $m=16.51$   $ds=8.7$ ), sin que tampoco en esta ocasión, la diferencia sea estadísticamente significativa (*tabla 6, fig. 28*)

Al igual que en la EP, nos encontramos con que, en algún paciente, y posiblemente por la forma de realizar la prueba, la última contracción es algo mayor que la primera; por este motivo, para evaluar la caída en potencia muscular con actividad física mantenida se adoptó como

medida de este cansancio muscular el porcentaje de caída de la contracción media de 10 realizadas por el paciente, respecto a la fuerza de la primera contracción. Adoptando esta medida de cansancio muscular, tampoco se hallan diferencias significativas entre el cansancio muscular en condiciones basales ( $m=23\%$   $ds=14.7$ ), con placebo ( $m=26\%$   $ds=18.3$ ) o con amantadine ( $m=24\%$   $ds=17.3$ ) (tabla 6, fig.29)

En resumen, no se alcanzan diferencias significativas entre la fuerza muscular o resistencia a la fatigabilidad muscular en condiciones basales, o bajo tratamiento con amantadine o con placebo. Por tanto, es poco probable que la mejoría en la fatiga obtenida con amantadine en las escalas VAS y FSS se deba a mejoría en fatigabilidad estrictamente muscular.

El hecho de la mejoría en la fuerza de las contracciones, sea ello con placebo o amantadine, respecto a la situación basal, aunque no alcanza rango de significación estadística, pudiera ser explicado simplemente por "efecto aprendizaje" (ver resultados de la EP) .

## **2.-CARACTERISTICAS DE LA FATIGA EN LA EM**

### **2.1.- CARACTERISTICAS CUALITATIVAS DE LA FATIGA ( parte 2ª de la escala FSS de Krupp)**

**TABLA 7**

1.- El calor agrava la fatiga:	90% (9/10)
2.- El frio mejora la fatiga:	20% (2/10)
3.- La fatiga fue el primer síntoma:	30% (3/10)
4.- La fatiga es el peor síntoma:	70% (7/10)
5.- La fatiga agrava otros síntomas:	30% (3/10)
6.- Actividad que más cansa:	
6.1. Caminar	80% (8/10)
6.2. Subir escaleras	10% (1/10)
6.3. Escribir	0% (0/10)
6.4. Masticar	0% (0/10)
6.5. Hablar	10% (1/10)
6.6. Movim. braquiales repetidos	0% (0/10)

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## CUALITATIVO (FSS. Parte 2)

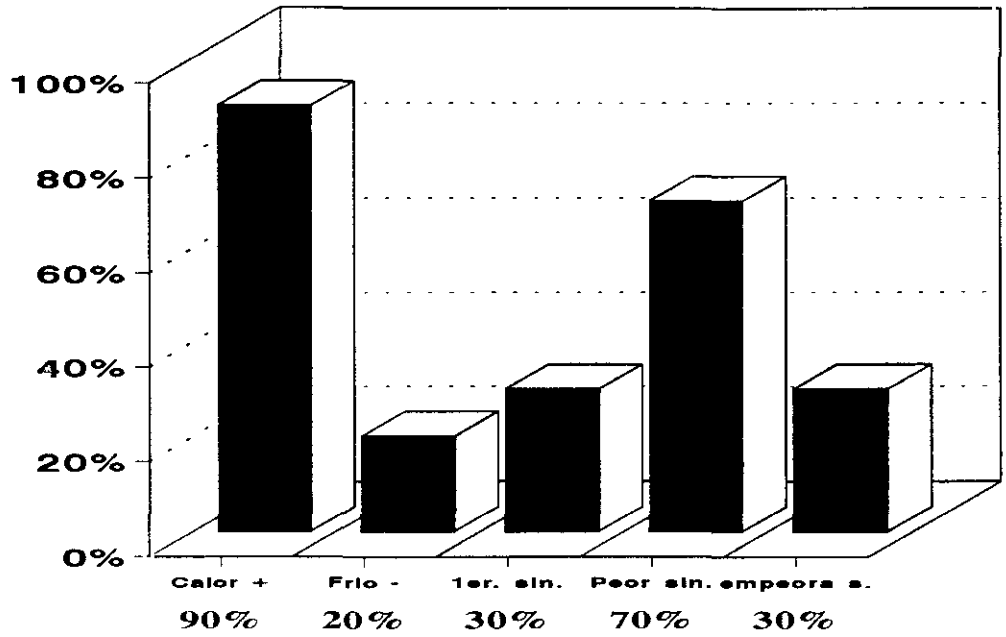


Figura nº 30

# ESCLEROSIS MULTIPLE

## CUALITATIVO

Actividad que más cansa

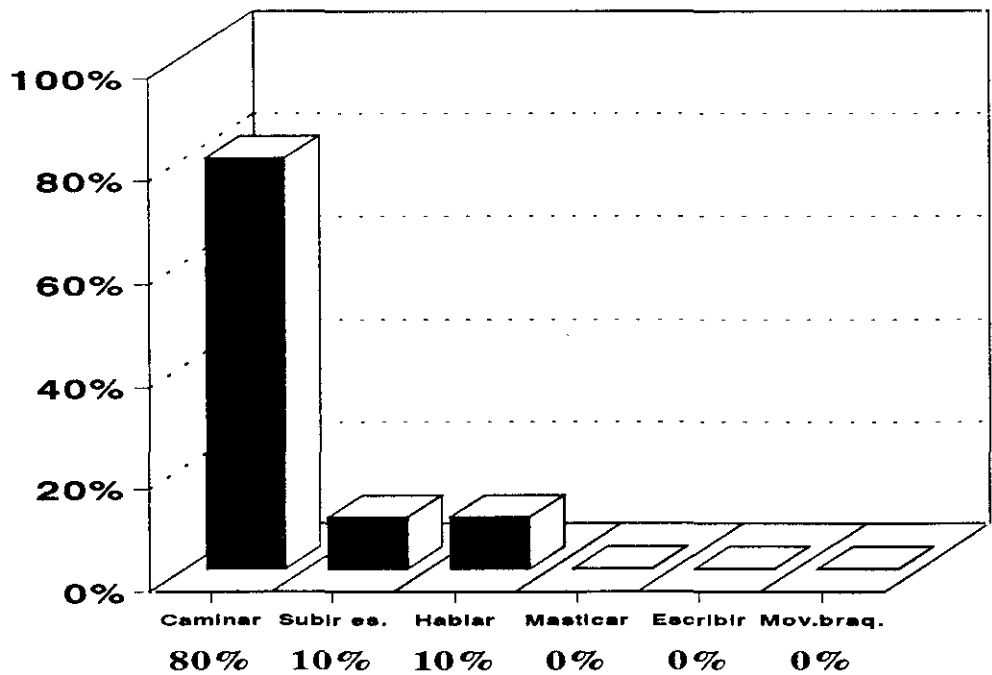


Figura nº 31

Nueve pacientes afirman que el calor agrava sus síntomas, 2 afirman que el frío les mejora, para 3 es el primer síntoma de su enfermedad, para 7 es el peor de sus síntomas y para 3 la fatiga les empeora otros síntomas. (tabla 7, fig 30)

Respecto a la actividad que más les cansa, para 8 pacientes esta es el caminar, para uno resultó ser subir escaleras y para otro hablar. Ninguno refirió fatiga al escribir, masticar, o realizar movimientos braquiales repetidos (tabla 7, fig. 30 y 31).

## 2.2.-CARACTERISTICAS CUANTITATIVAS DE LA FATIGA

(Correlación por R de Pearson)

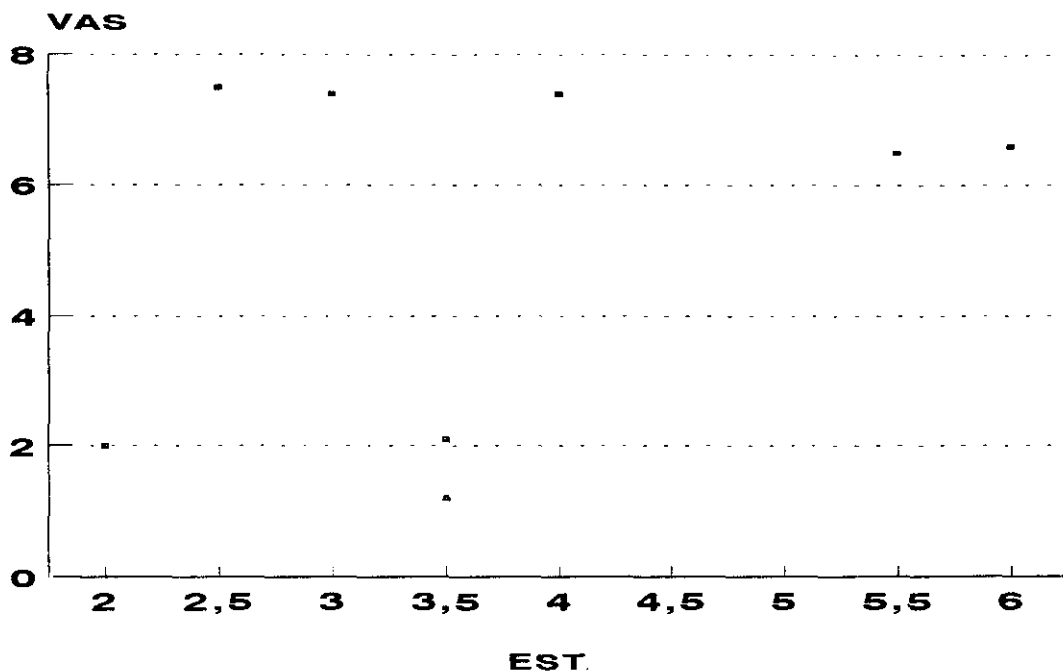
**TABLA 8**

	GRAVEDAD	HUMOR (BECK)	ATENCION (TES)	% CAIDA FUERZA
	$r_E >< r_p$	$r_E >< r_p$	$r_E >< r_p$	$r_E >< r_p$
Escala VAS	0.451 < 0.576 NS	(-)0.08 < 0.576 NS	(-)0.09 < 0.632 NS	0.4 < 0.632 NS
FSS (1*)	0.118 < 0.576 NS	0.489 < 0.576 NS	1.058 > 0.872 S (*)	0.197 < 0.632 NS

$r_E$  : Coeficiente de correlación R experimental

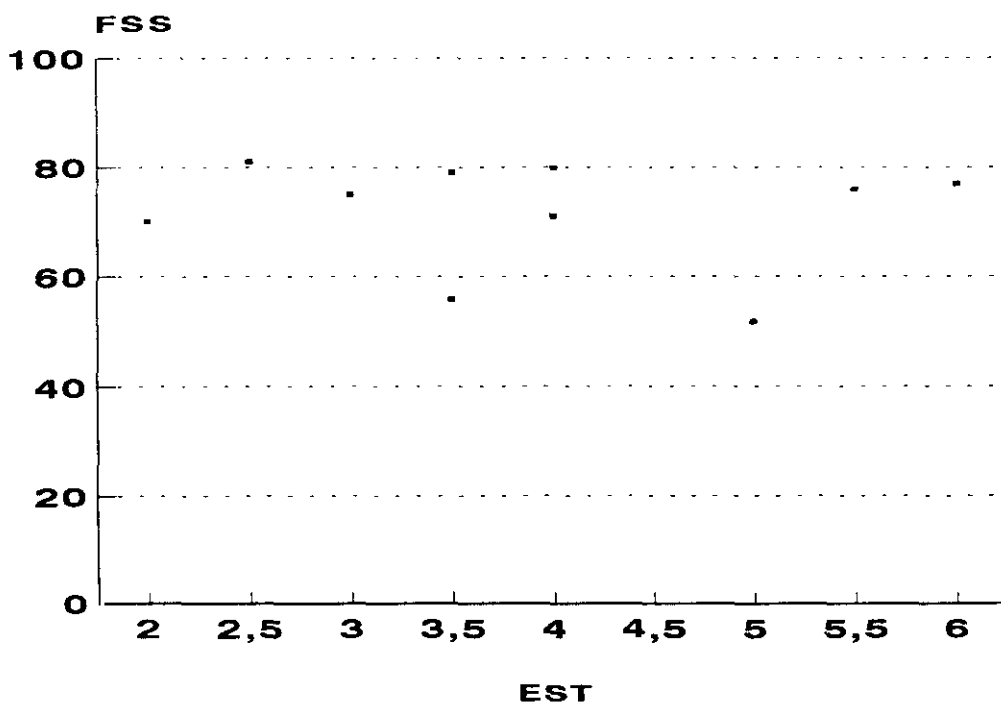
$r_p$  : Coeficiente de correlación R de Pearson con  $p = 0.05$

**CORRELACION ESTADIO-FATIGA (VAS).  
ESCLEROSIS MULTIPLE  
(KURTZKE)**



$r_e = 0.451 < r_p(p=0.05) = 0.576 \rightarrow NS$   
Figura nº 32

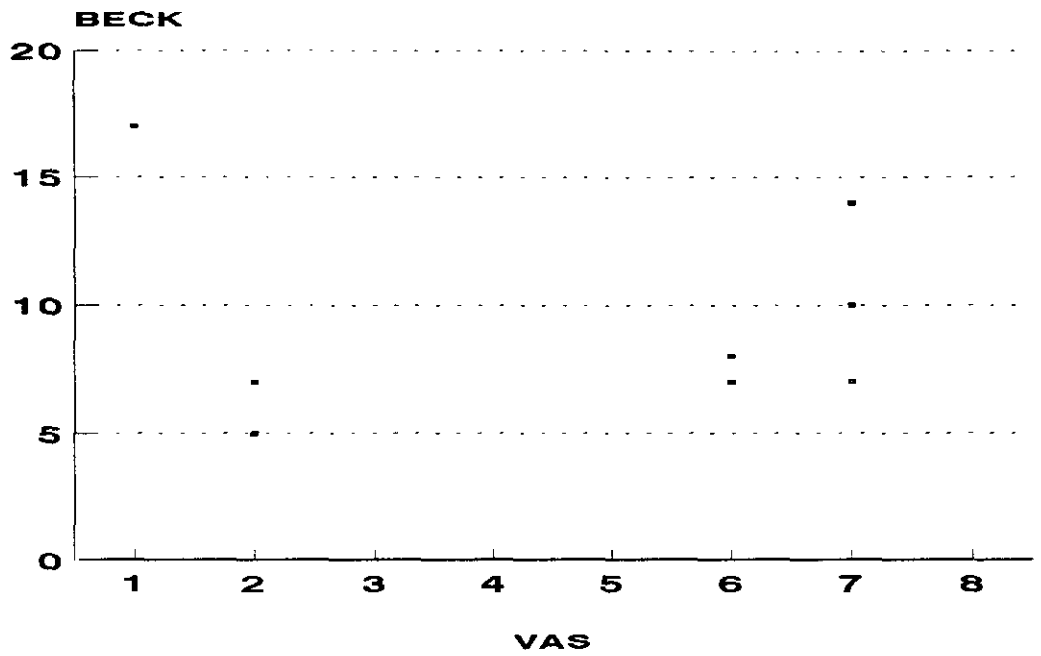
**CORRELACION ESTADIO-FATIGA (FSS)  
ESCLEROSIS MULTIPLE  
(kurztzke)**



$r_e = 0.118 < r_p(p=0.05) = 0.576 \rightarrow NS$   
Figura nº 33

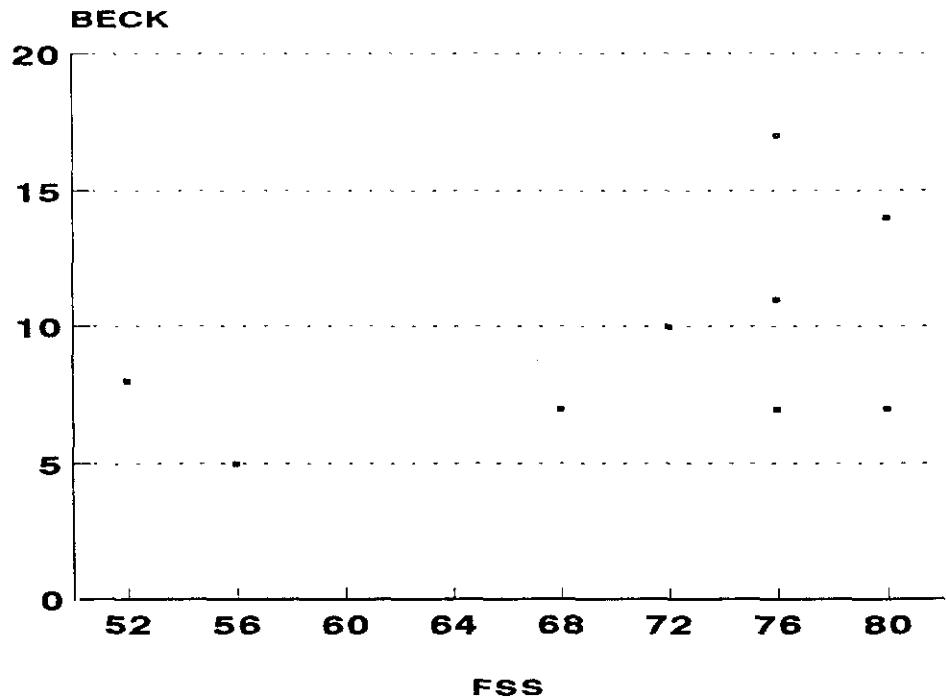


**CORRELACION FATIGA-DEPRESION  
ESCLEROSIS MULTIPLE**



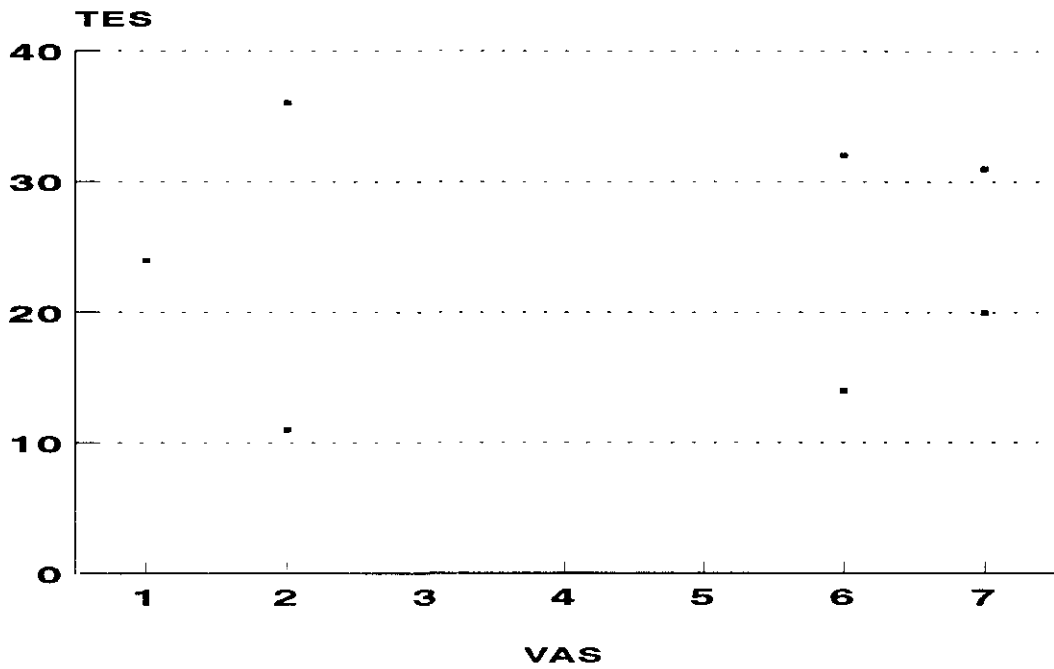
$r_e = -0.88 < r_p(p=0.05) = 0.576 \rightarrow NS$   
 Figura nº 34

**CORRELACION FATIGA-DEPRESION  
ESCLEROSIS MULTIPLE  
(FSS 1º)**



$r_e = 0.489 < r_p(p=0.05) = 0.576 \rightarrow NS$   
 Figura nº 35

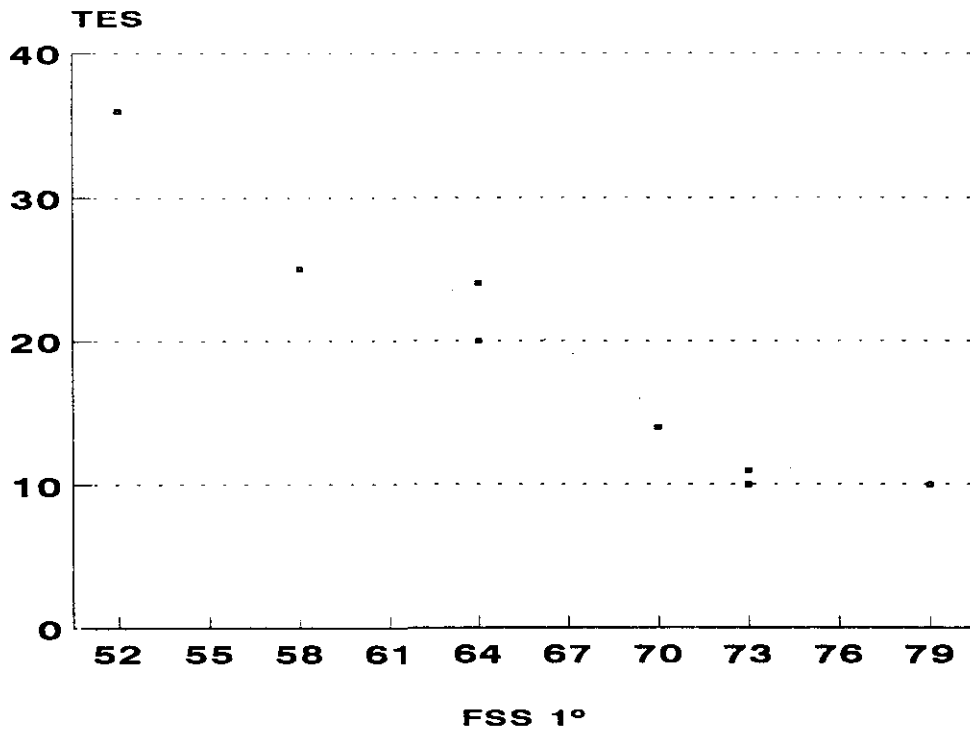
**CORRELACION FATIGA-ATENCION  
ESCLEROSIS MULTIPLE**



re = (-)0.061 < rp(pearson) = 0.632 --> NS

Figura nº 36

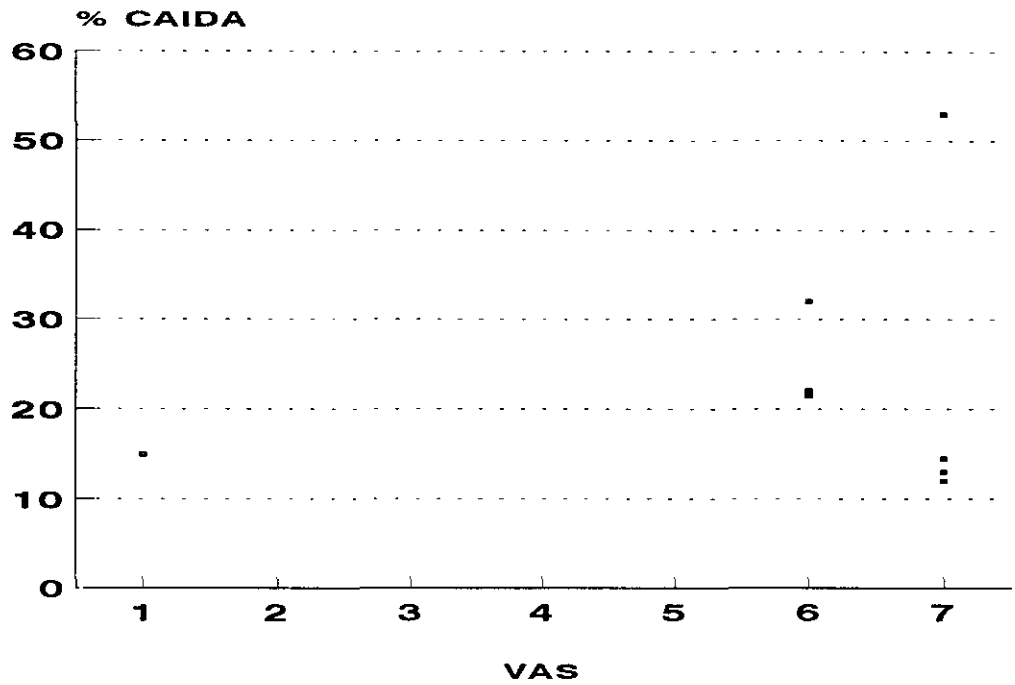
**CORRELACION FATIGA-ATENCION  
ESCLEROSIS MULTIPLE**



re = 1.058 > rp(0.001) = 0.872 --> S

Figura nº 37

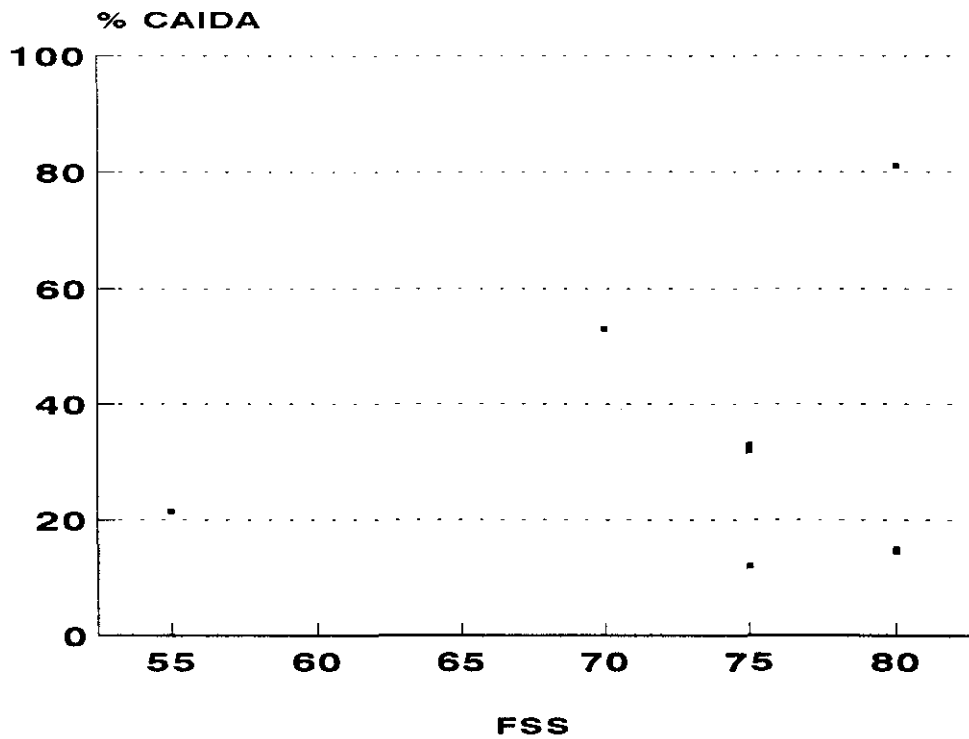
**CORRELACION FATIGA-CANSANCIO MUSCULAR  
ESCLEROSIS MULTIPLE**



$r = 0,4 < r_p(p=0.05) = 0,832 \rightarrow NS$

Figura nº 38

**CORRELACION FATIGA-CANSANCIO MUSCULAR  
ESCLEROSIS MULTIPLE**



$r = 0,197 < r_p(p=0.05) = 0,632 \rightarrow NS$

Figura nº 39

Utilizando la función de regresión de la R de Pearson, no se encontró correlación significativa entre las escalas de fatiga (VAS y FSS) y la gravedad (medida por la escala de Kurtzke), estado anímico (Beck) o cansancio muscular (tabla 8 y figs. 32 a 35, 38 y 39). Tampoco se halló correlación significativas entre las escalas VAS y los tests de atención, pero sí entre la parte cuantitativa de la FSS y el test de atención usado ( $p < 0.05$ ) ( tabla 8 y figs. 36 y 37)

**En resumen, la fatiga en nuestros pacientes con esclerosis múltiple mejora con amantadine, alcanzando esta mejoría rango significativo cuando se usa la parte cuantitativa de la escala FSS de Krupp, no cuando utilizamos la escala VAS, sin que esta mejoría pueda ser atribuída a efecto placebo, mejoría en depresion, nivel de incapacidad, atención (al menos con los tests utilizados), fuerza o fatigabilidad muscular ante actividad mantenida. Así mismo, la fatiga de la esclerosis múltiple no depende de la gravedad de la enfermedad, del estado animico ni del cansancio muscular, y dudosamente del nivel atencional con los tests usados.**

**RESULTADOS**  
**ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA**

## ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Se seleccionaron 6 pacientes de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) de la Unidad Neuromuscular de la consulta de Neurología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Todos ellos ( 5 varones y una mujer) aceptaron voluntariamente tomar parte en el estudio. Sus edades oscilaban entre 42 y 70 años ( $m= 58$   $ds=5.1$ ), estaban diagnosticados de ELA por criterios clínicos y neurofisiológicos. Todos aún eran capaces de expresarse oralmente y de escribir. La duración de la enfermedad variaba de 0.3 a 2.1 años ( $m=1.1$   $ds=0,51$ ) y puntuaban entre 40 y 70 ( $m=61.5$   $ds=18.1$ ) en la escala de incapacidad funcional de Norris (1974). Uno abandonó, aduciendo que el amantadine le ocasionaba "depresión". Ninguno de ellos estaba bajo ninguna otra medicación .

## 1-RESPUESTA AL AMANTADINE

**TABLA 9**

### 1.- FATIGA

	BASAL	PLACEBO	AMANTADINE	B-P(p)	B-A(p)	Sig.
Escala VAS	3.69(1.79)	3.49(1.78)	4.56(2.07)	<0.50 (T)	<0.05 (T)	S
FSS (1*)	47.8(31.08)	53.4(29.2)	50.4(22.8)	<0.10 (W)	<0.05 (W)	S

### 2.- ATENCION

	BASAL	PLACEBO	AMANTADINE	B-P(p)	B-A(p)	Sig.
T.E.S.	15(3.08)	17.5(2.9))	19(2.7)	<0.20 (T)	<0.10 (T)	NS
Cancela. B/M	5/1	5/0	5/0			NS $\chi^2=0.39$

### 3.- INVENTARIO DE BECK

	BASAL	PLACEBO	AMANTADINE	B-P(p)	B-A(p)	Sig.
BECK	8.8(6.3)	7(5.14)	9(3.5)	<0.10(W)	<0.10(W)	NS

### 4.- GRAVEDAD

	BASAL	PLACEBO	AMANTADINE	B-P(p)	B-A(p)	Sig.
E. NORRIS	61.5(18.1)	62(19.7)	61(20.3)	<0.10(W)	<0.10(W)	NS

Media (desviación típica)

B-P: Comparación basal-placebo

B-A: Comparación basal-amantadine

T : t de Student

W : Test de Wilcoxon

B : n° de pacientes que realizan correctamente la prueba

M : n° de pacientes que no realizan correctamente la prueba

S : Significativo

NS : No significativo

# E.L.A. AUTOESCALA VAS

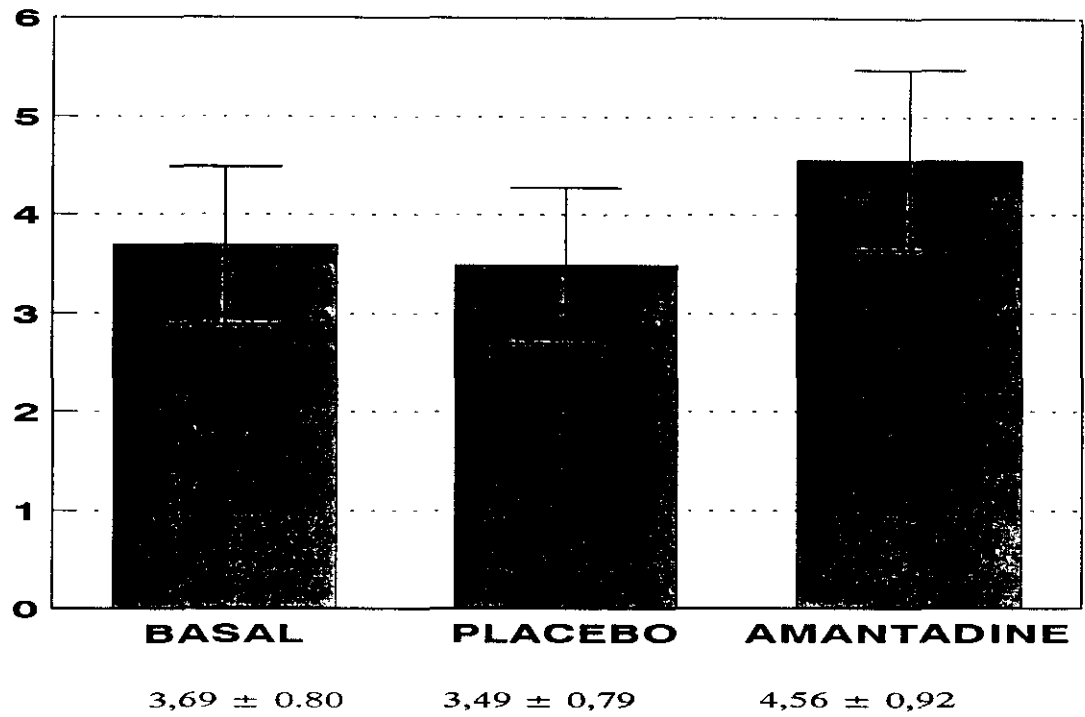


Figura nº 40

# E.L.A. Escala de Gravedad de Fatiga (KRUPP)

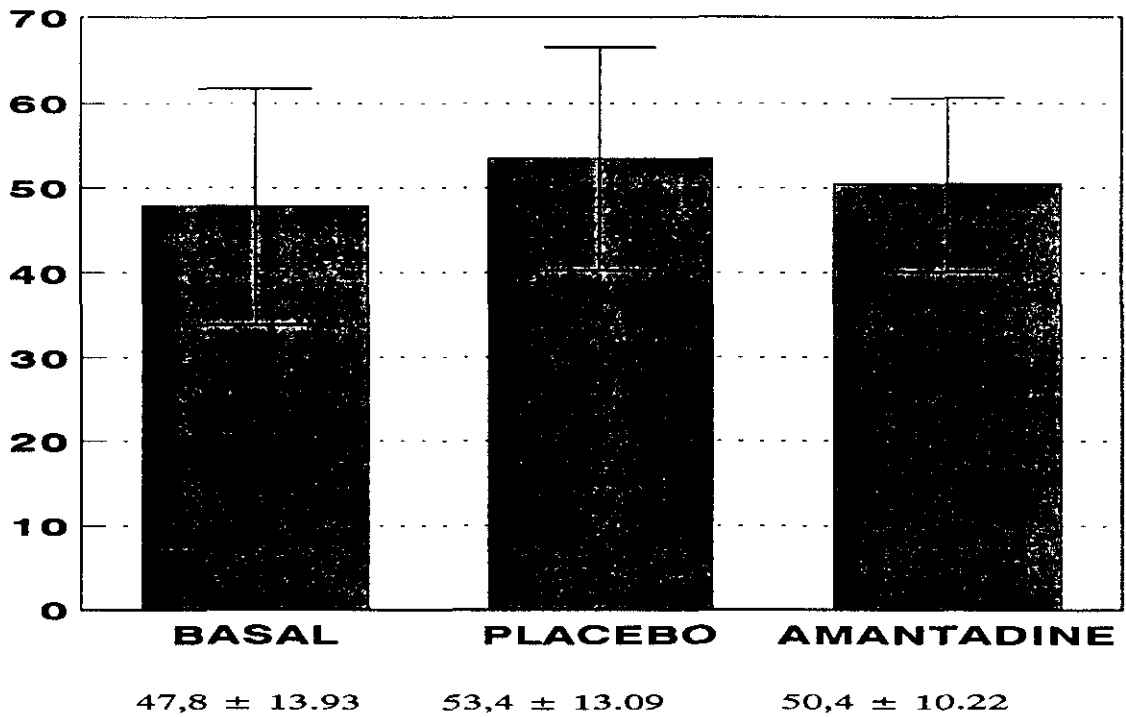


Figura nº 41



# E.L.A.

## TEST DE DEPRESION (BECK)

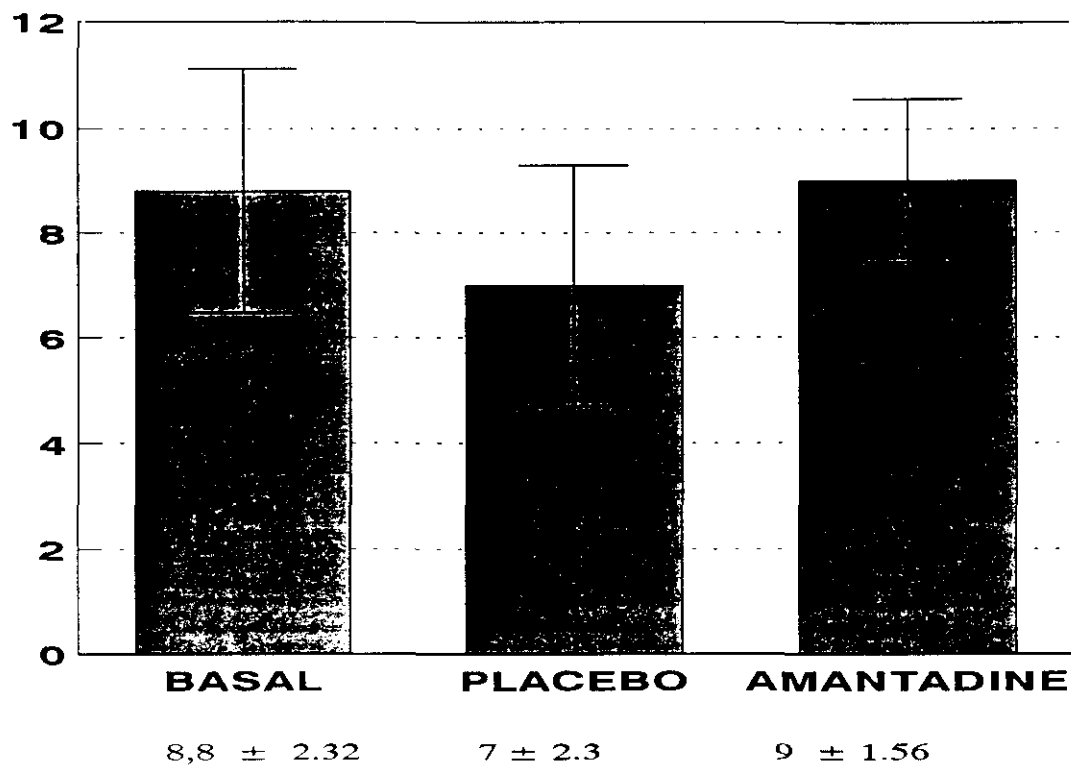


Figura nº 42

# E.L.A.

## ATENCION.CANCELACION ORAL LETRAS (% pacientes realizan correctamente)

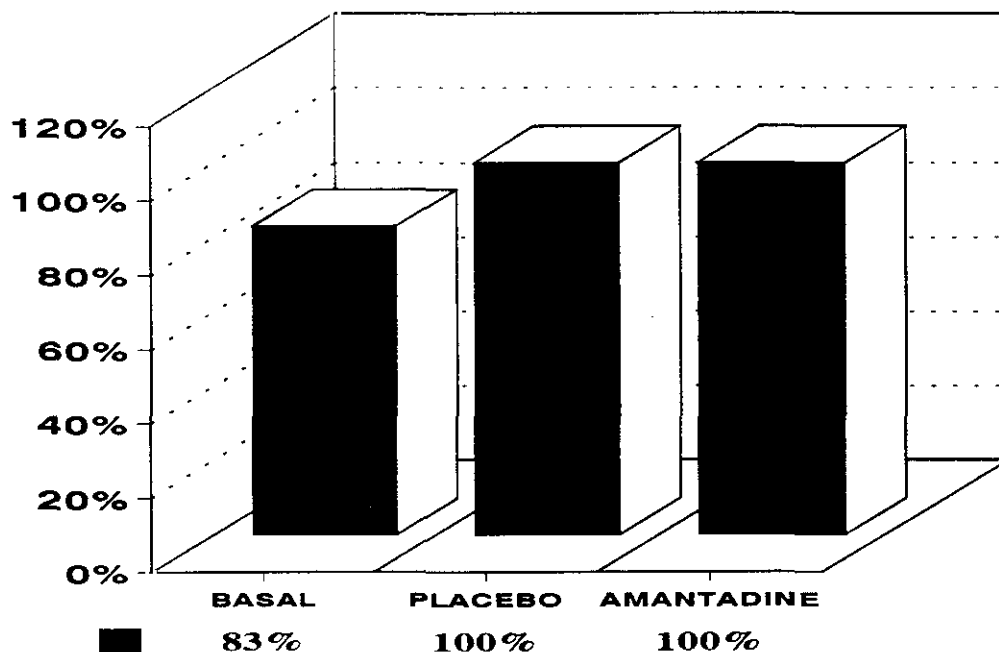


Figura nº 43

# E.L.A.

Pruebas de atención (T.E.S)

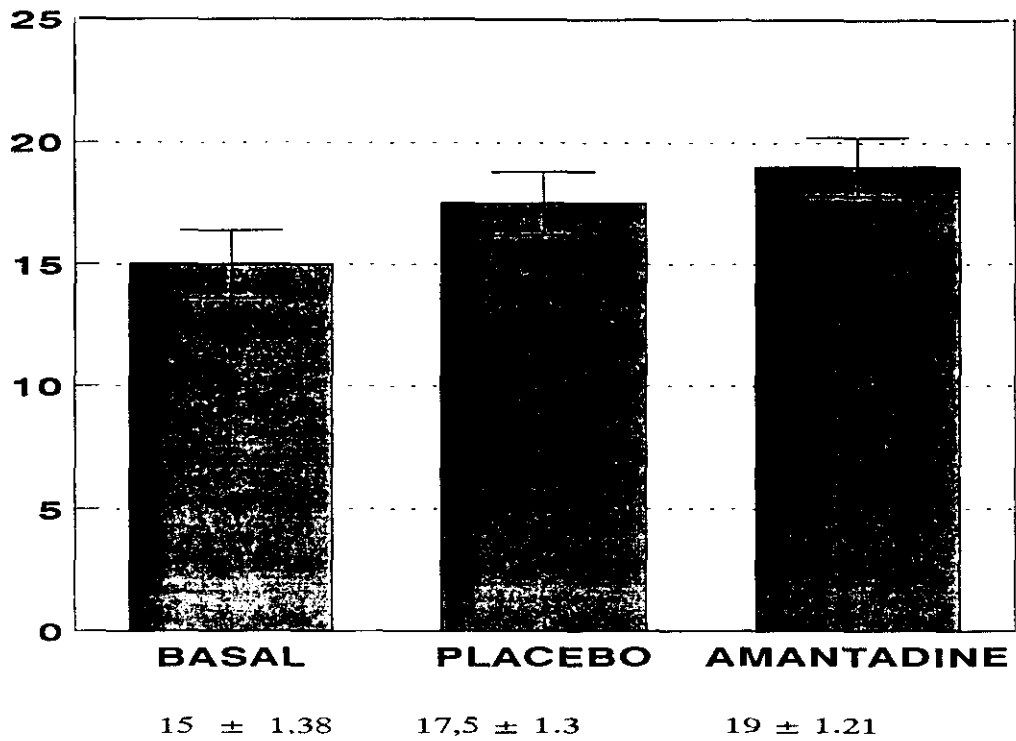


Figura nº 44

# E.L.A.

Gravedad (E.Norris)

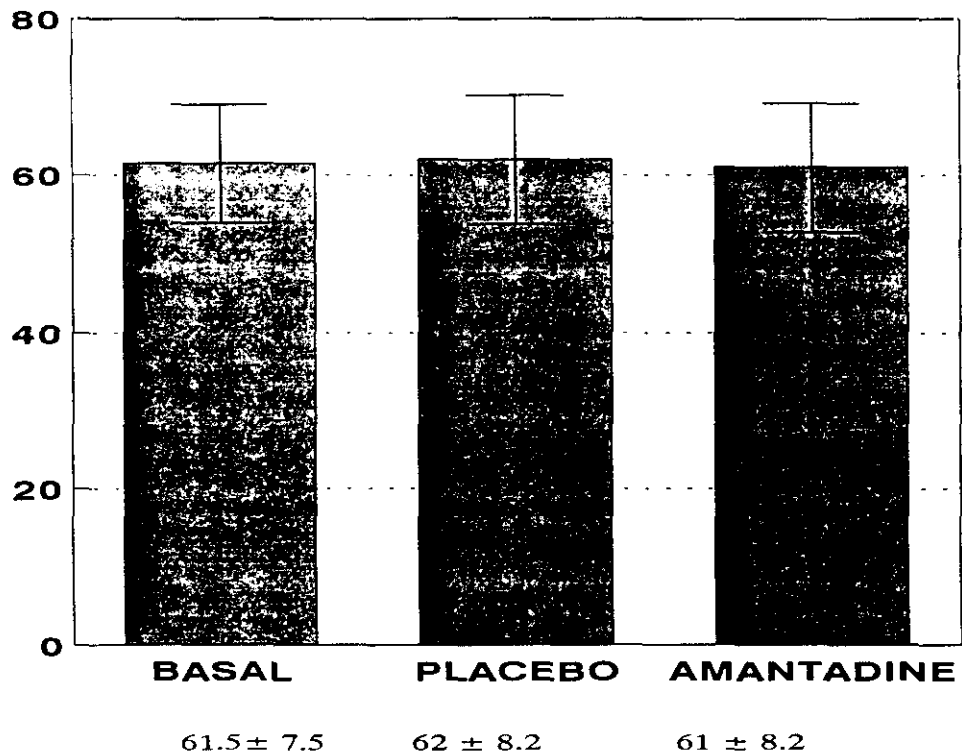


Figura nº 45

Los pacientes empeoraron ligeramente en sus escalas de fatiga (tanto VAS como FSS) con el amantadine, siendo los resultados inconstantes respecto a placebo: mejoran en las escalas VAS, y empeoran, incluso más que con el amantadine, con el placebo en las escalas cuantitativas FSS. No obstante estas diferencias son ligeras y no alcanzan rango de significación estadística. (ver *tabla 9, figs 40 y 41*).

Respecto a depresión, medida según inventario de Beck, empeora muy ligeramente con el amantadine ( $m=9$   $ds=3.5$ ) respecto a estado basal ( $m=8.8$   $ds=6.1$ ), obteniéndose la menor puntuación con placebo ( $m=7$   $ds=5.14$ ), si bien no alcanzando estas diferencias rango de significación estadística (*tabla 9, fig 42*).

De esto se deduce que el amantadine no influye en la fatiga de la ELA, y lo mismo puede decirse sobre el estado de ánimo.

En el test de cancelación oral de letras, básicamente 5 pacientes lo hacen correctamente y solo 1 comete una omisión. Tanto en la fase de placebo como en la de amantadine, los 5 pacientes lo realizan correctamente. Aplicando el test de contingencia para variables cualitativas de la  $X^2$  de

Pearson, estas diferencias no son significativas (*tabla 9, fig. 43*)

En el test de la identificación de diferencias de rasgos faciales, mejoran con placebo ( $m=17.5$   $ds=2.9$ ) respecto a basal ( $m=15$   $ds=3.08$ ), y más aún con amantadine ( $m=19$   $ds=2.7$ ), no alcanzando estas diferencias rango de significación estadística (*tabla 9, fig. 44*)

En resumen, el amantadine no influye en la atención, medida con estos tests, en un rango estadísticamente significativo. Aunque impresiona que puede mejorar algo la atención, el número reducido de pacientes no permite obtener una conclusión taxativa.

Respecto a la gravedad de la enfermedad, no se alcanzan diferencias significativas ( $P < 0.10$ ) entre estado basal ( $m=62$   $ds=18.1$ ), y bajo placebo ( $m=62$   $ds=19.7$ ) o amantadine ( $m=61$   $ds=20.3$ ) (*tabla 9 fig. 45*)

**2.- FUERZA Y FATIGABILIDAD MUSCULAR**

**TABLA 10**

	BASAL	PLACEBO	AMANTADINE	B-P(p)	B-A(p)	Sig.
1ª Contrac.	18.9(7.6)	19.8(8.8)	20.2(8.4)	<0.50 (T)	<0.50 (T)	NS
Última con.	16.8(6.67)	17.4(7.8)	17.7(7.11)	<0.50 (T)	<0.50 (T)	NS
Media 10 contraccio.	15.9(9)	15.2(7)	16.4(7)	<0.50 (T)	<0.50 (T)	NS
% de caída	15.8(10)	22.7(6.2)	17.4(7.2)	<0.10 (T)	<0.50 (T)	NS

- Comparación entre primera y última contracción

	BASAL	T <0.5	PLACEBO	T <0.5	AMANTADINE	T <0.5
T P S	18.9(7.6)	NS	19.8(8.8)	NS	20.2(8.4)	NS
	16.8(6.67)		17.4(7.8)		17.7(7.11)	

Media (desviación típica)

B-P: Comparación basal-placebo

B-A: Comparación basal-amantadine

T : T de Student

S : Significativo

NS : No significativo

# E.L.A.

Dinamómetro. Primera contracción

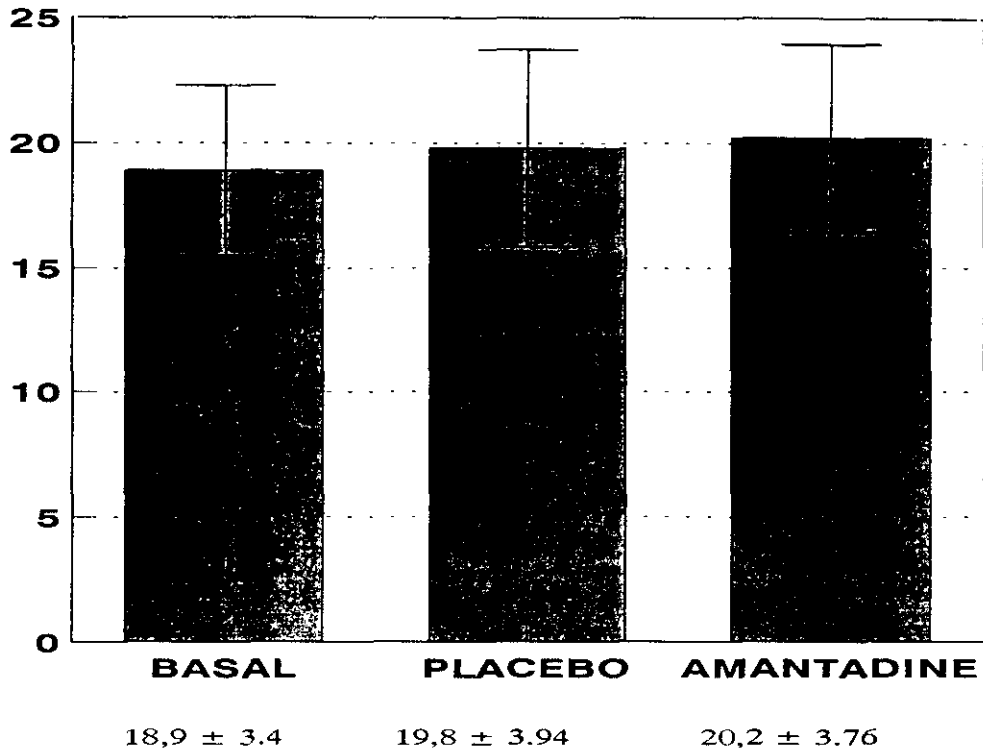


Figura nº 46

# E.L.A.

DINAMOMETRO. ULTIMA CONTRACCION

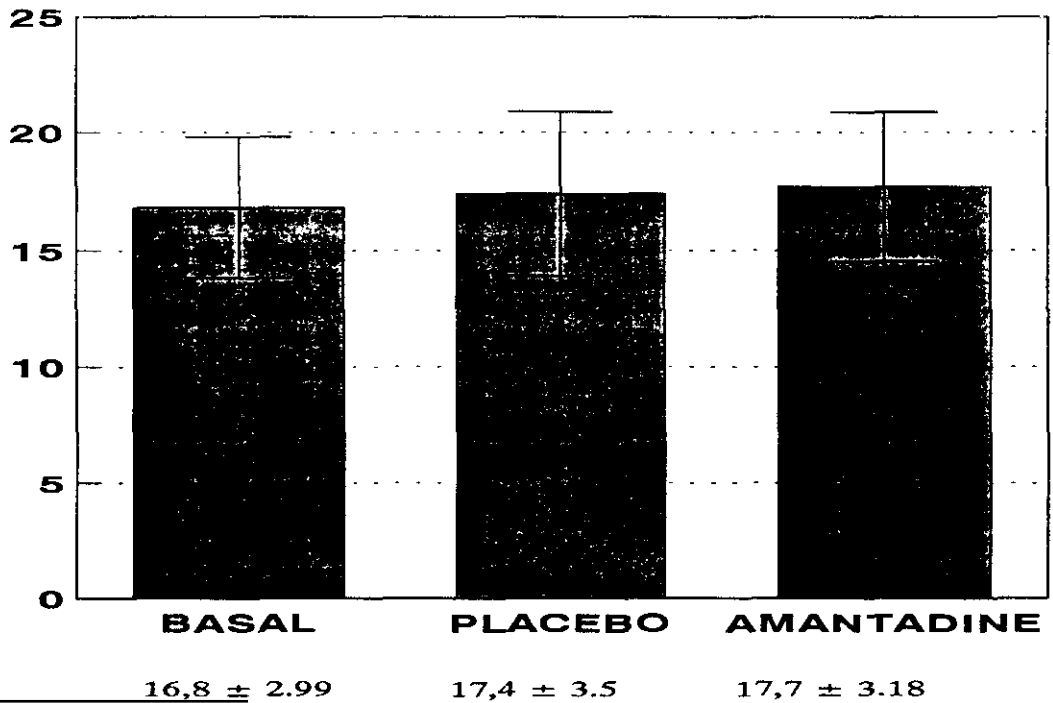
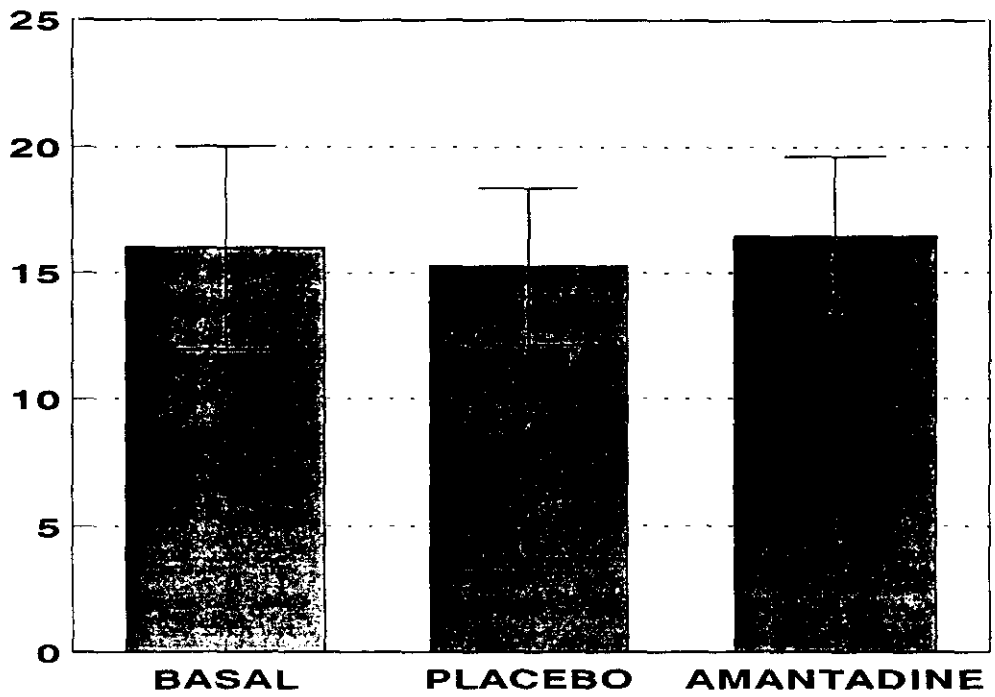


Figura nº 47

# E.L.A.

DINAMOMETRO. MEDIA DE 10 CONTRACCIONES



15.9 ± 4.04

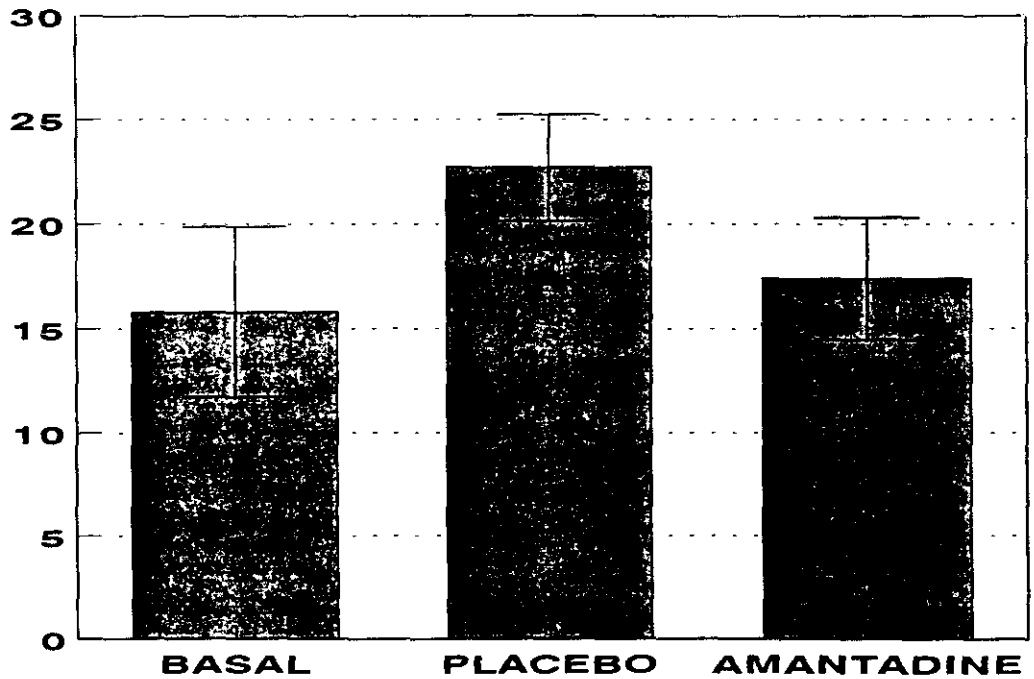
15,24 ± 3.14

16,45 ± 3.19

Figura nº 48

# E.L.A.

DINAMOMETRO. PORCENTAJE DE CAIDA EN LA FUERZA MUSCULAR



15.8 ± 4.08

22,74 ± 2.55

17,4 ± 2.92

Figura nº 49

Al igual que en los otros grupos de pacientes, la fuerza de la primera contracción es mayor con placebo ( $m=19.8$   $ds=8.8$ ) o amantadine ( $m=20.2$   $ds=8.4$ ) que basal ( $m=18.9$   $ds=7.6$ ), ocurriendo algo similar en la última contracción, siendo los valores de esta última contracción menores que los de la primera, pero sin alcanzar ninguna de estas diferencias rango de significación estadística, (ver *tabla 10* y *figs 46* y *47*).

Respecto a la media de la fuerza de las contracciones, mejora algo con amantadine ( $m=16.4$   $ds=7.1$ ) respecto a basal ( $m=15.98$   $ds=9$ ), obteniéndose la peor puntuación con placebo ( $m=15.24$   $ds=7$ ). Estas diferencias, tampoco alcanzan significación estadística (*tabla 10*, *fig 48*)

Comparando la caída en fuerza muscular en condiciones de ejercicio físico mantenido, encontramos que tiende a haber una caída mayor de la fuerza muscular con placebo ( $m=22.7\%$   $ds=6.26$ ) que basalmente ( $m=15.8\%$   $ds=10$ ) o con amantadine ( $m=17.4\%$   $ds=7,17$ ), no obstante estas diferencias no alcanzan rango de significación estadística (*tabla 10*, *fig 49*).

En resumen, el amantadine no obtiene resultados significativos en la modificación de la fuerza o fatiga muscular en pacientes con ELA.



### 3.-CARACTERISTICAS DE LA FATIGA EN ELA

#### 3.1.- CARACTERISTICAS CUALITATIVAS (parte 2ª de la escala de Krupp)

TABLA 11

1.- El calor agrava la fatiga:	66% (4/6)
2.- El frio mejora la fatiga:	50% (3/6)
3.- La fatiga fue el primer síntoma:	16% (1/6)
4.- La fatiga es el peor síntoma:	33% (2/6)
5.- La fatiga agrava otros síntomas:	16% (1/6)
6.- Actividad que más cansa:	
6.1. Caminar	33% (2/6)
6.2. Subir escaleras	0% (0/6)
6.3. Escribir	0% (0/6)
6.4. Masticar	0% (0/6)
6.5. Hablar	50% (3/6)
6.6. Movim. braquiales repetidos	16%(1/6)

## E.L.A. CUALITATIVO

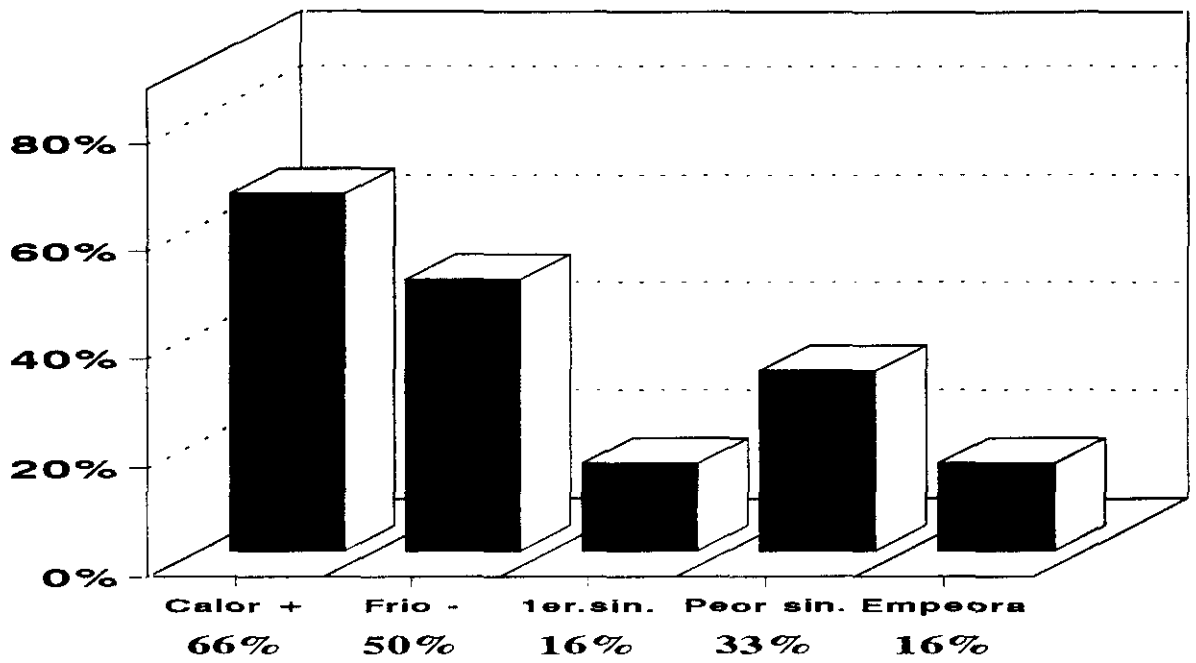


Figura nº 50

## E.L.A. CUALITATIVO Actividad que más cansa

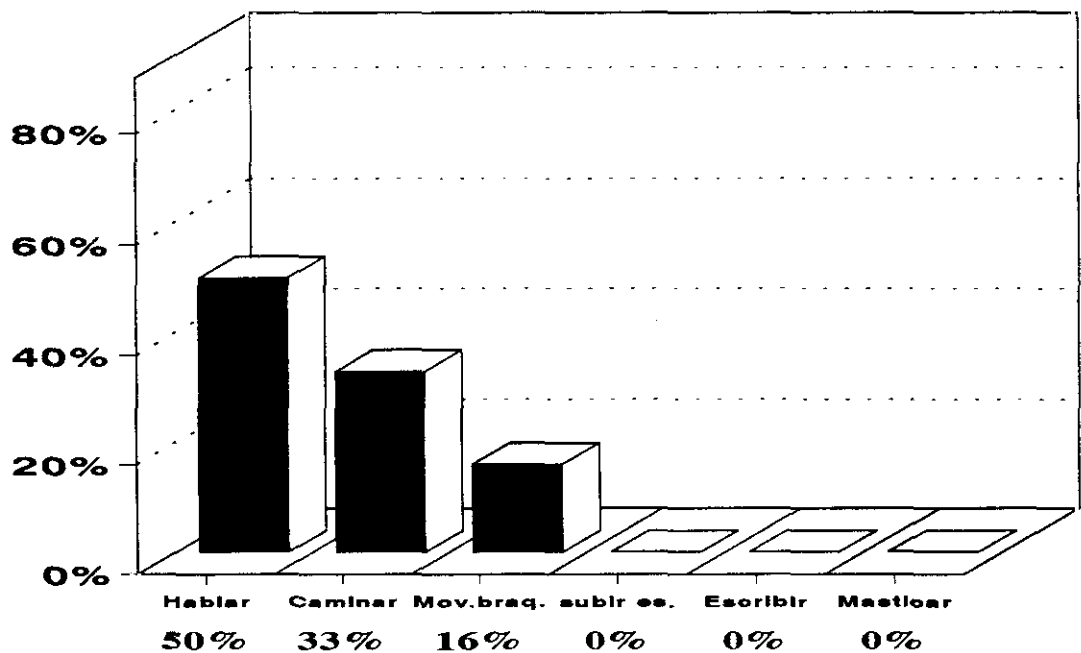


Figura nº 51

Para 4 de los pacientes, el calor empeora los síntomas, para 3 el frío los mejora, para uno fué el primer síntoma, para 2 es el peor de sus síntomas y para uno empeoraba otro de sus síntomas. (tabla 11, figura 50).

Para tres pacientes, la actividad que más cansa es el hablar, siendo la más cansada el caminar para dos y los movimientos repetidos con el brazo para uno. Ninguno de ellos refiere que las actividades más cansadas sean el subir escaleras, hablar, masticar o escribir. (tabla 11, figura 51)

### 3.2 CARACTERISTICAS CUANTITATIVAS (Correlación por R de Pearson)

**TABLA 12**

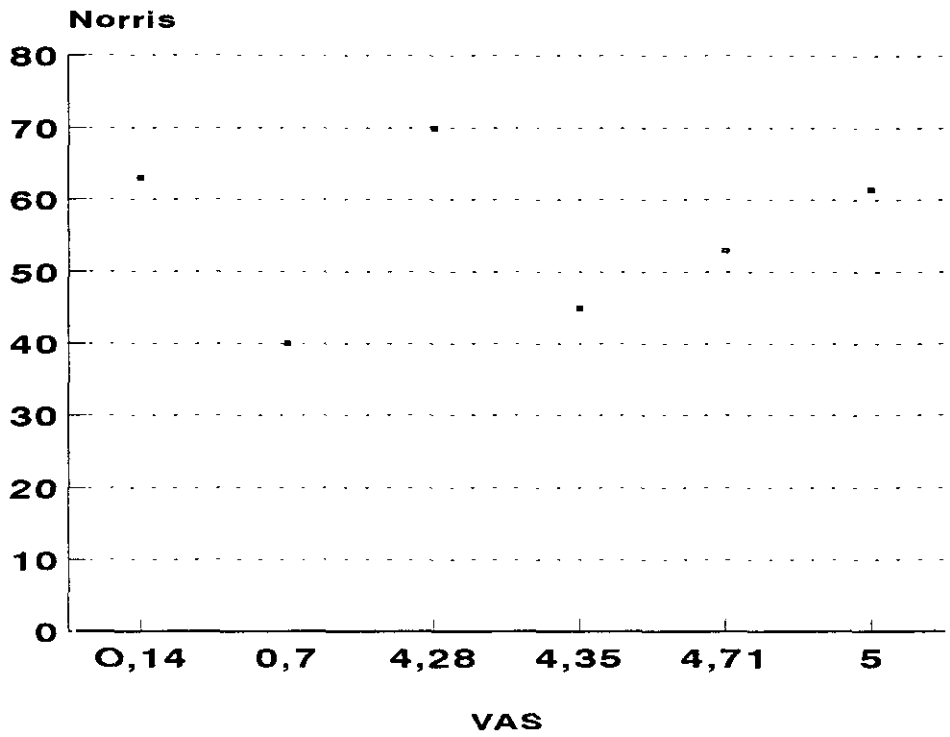
	HUMOR(BEC)	ATENCION (TES)	% CAIDA FUERZA	GRAVEDA/N ORRIS
	$r_E > < r_p$	$r_E > < r_p$	$r_E > < r_p$	$r_e > < r_p$
Escala VAS	0.862 > 0.707 S *	0.992 > 0.974 S **	0.534 < 0.755 NS	0,350 < 0,742 NS
FSS (1 <sup>a</sup> )	0.339 < 0.707 NS	0.791 < 0.878 NS	0.530 < 0.755 NS	0.420 < 0.742 NS

$r_E$  : Coeficiente de correlación R experimental

\*  $r_p$  : Coeficiente de correlación R de Pearson con  $p < 0.05$

\*\*  $r_p$  : Coeficiente de correlación R de Pearson con  $p < 0.001$

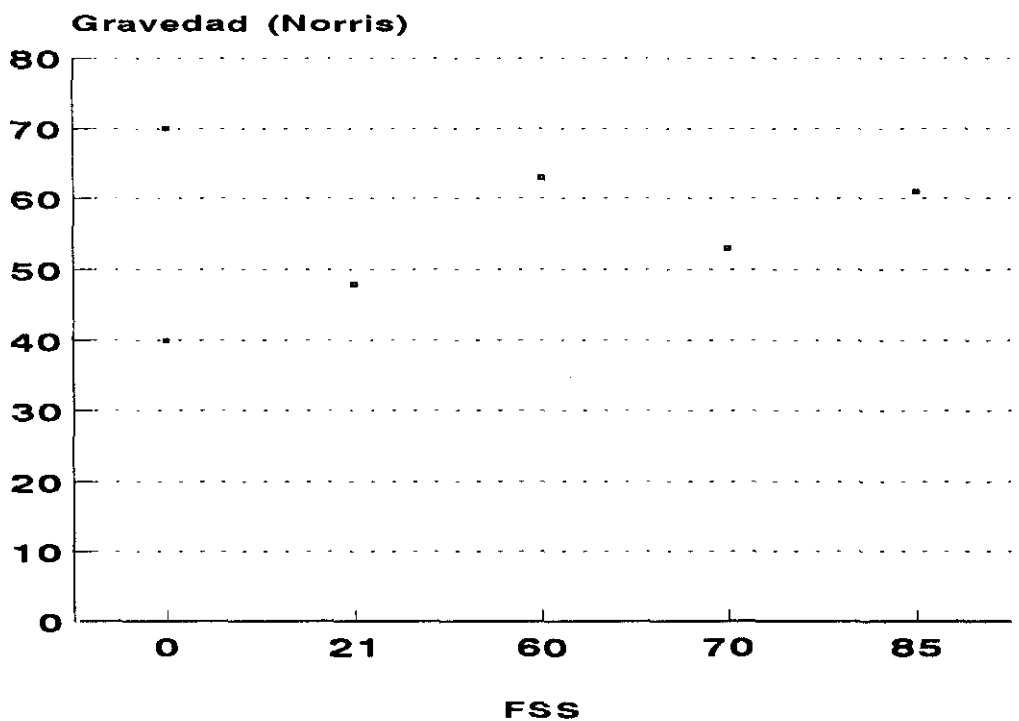
## CORRELACION FATIGA-GRAVEDAD ELA



$r = 0,350 < r_p(p=0.05) = 0,742 \rightarrow NS$

Figura nº 52

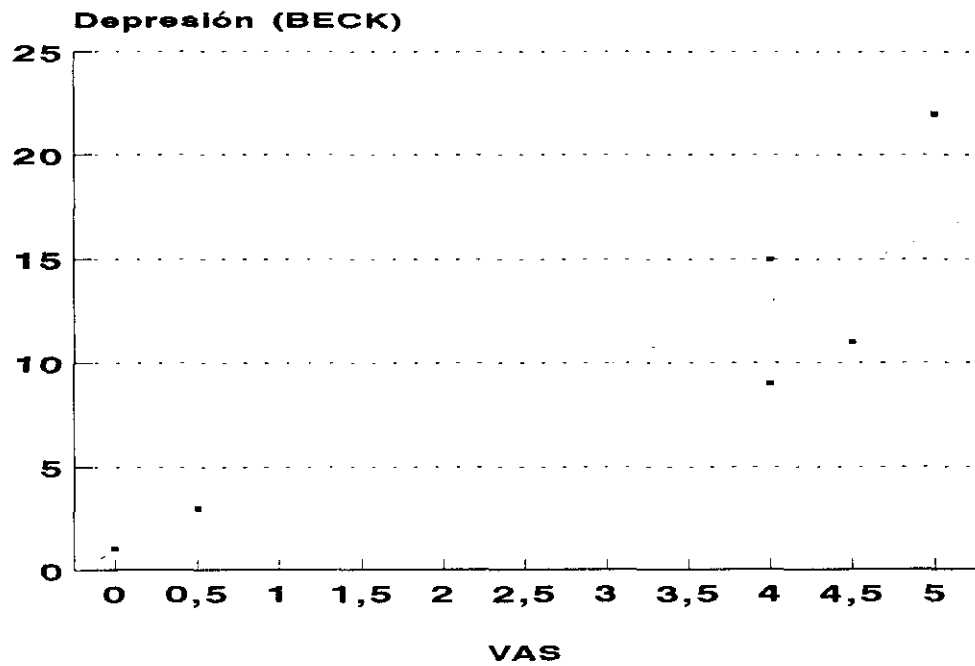
## CORRELACION FATIGA-GRAVEDAD ELA



$r = 0,420 < r_p(p=0.05) = 0,742 \rightarrow NS$

Figura nº 53

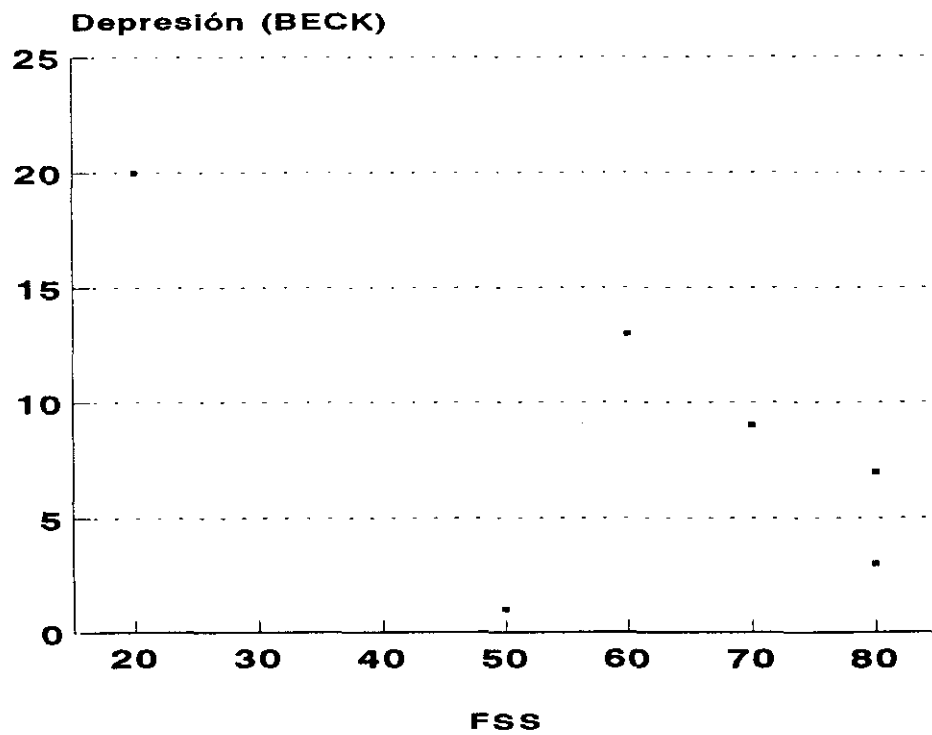
## CORRELACION FATIGA-DEPRESION ELA



$r_s = 0,862 > r_p(p=0.05) = 0,707 \rightarrow S$

Figura nº 54

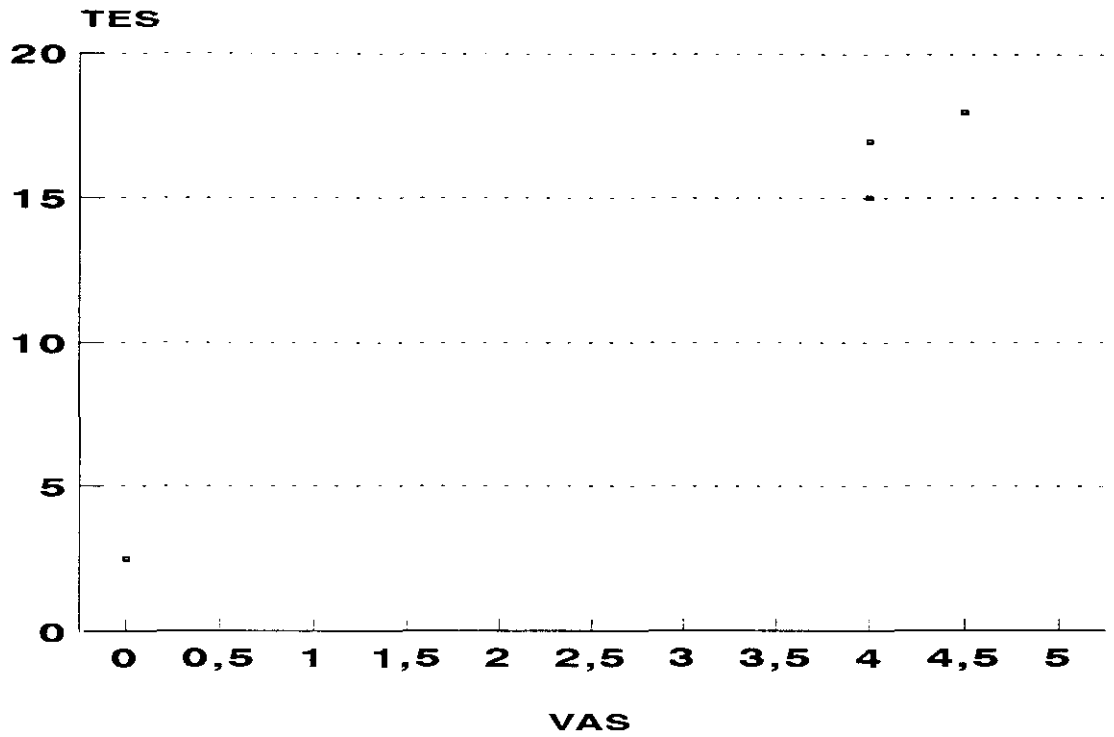
## CORRELACION FATIGA-DEPRESION ELA



$r_s = 0,339 < r_p(p=0.05) = 0,707 \rightarrow NS$

Figura nº 55

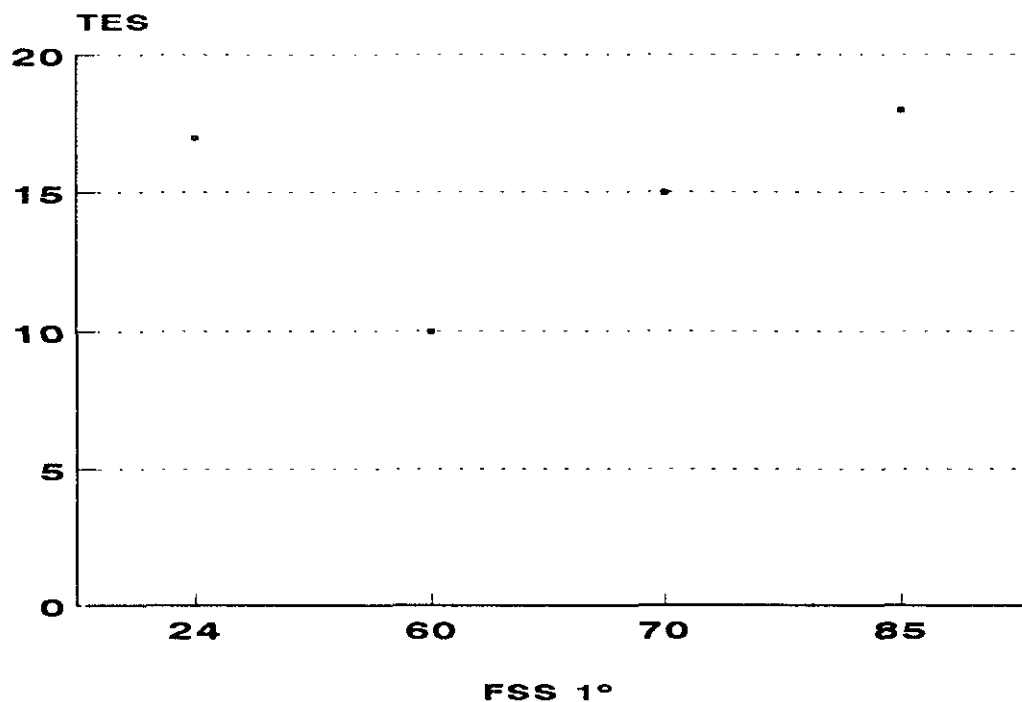
## CORRELACION FATIGA-ATENCION ELA



$r_s = 0,982 > r_p(p=0.001) = 0,974 \rightarrow S$

Figura nº 56

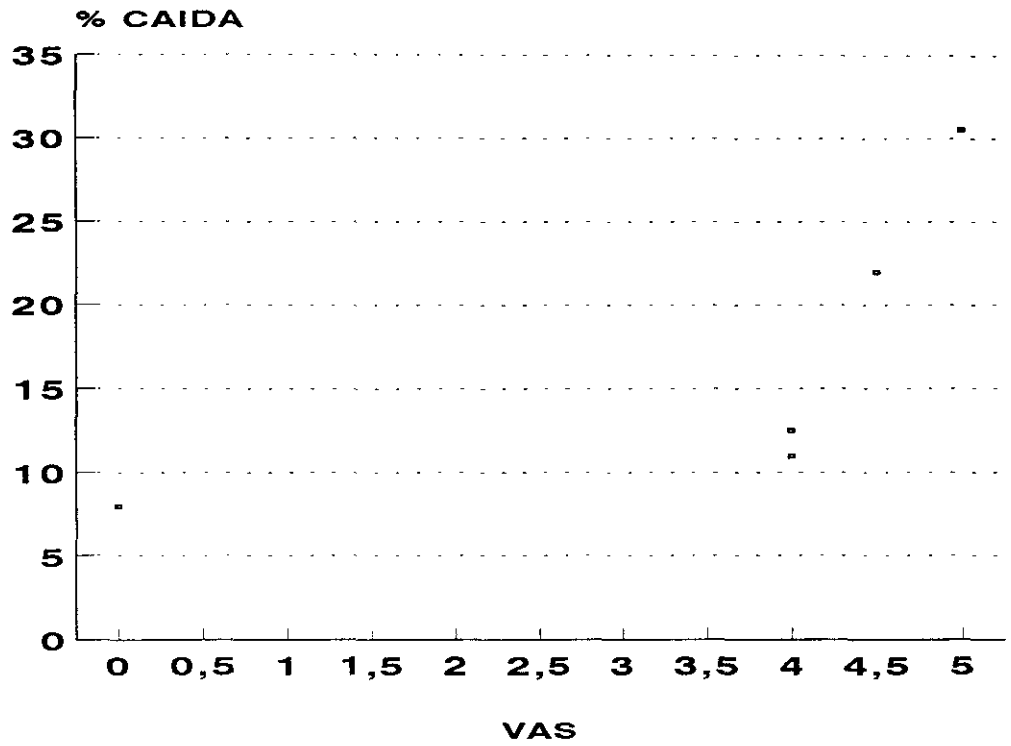
## CORRELACION FATIGA-ATENCION ELA



$r_s = 0,791 < r_p(p=0.05) = 0,878 \rightarrow NS$

Figura nº 57

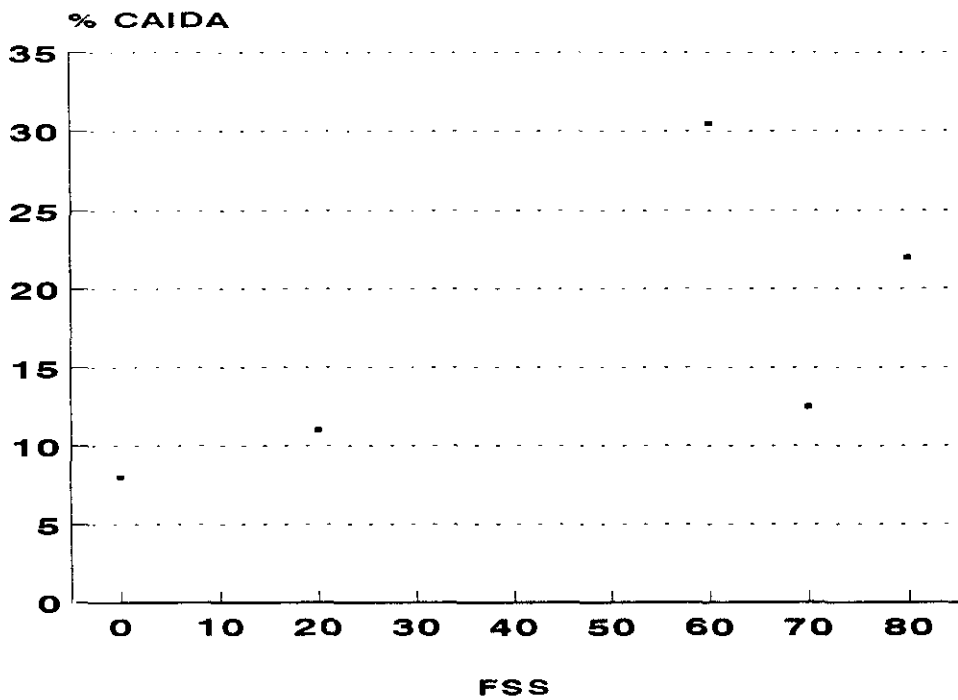
## CORRELACION FATIGA-CANSANCIO MUSCULAR ELA



$r = 0,543 < r_p(p=0.05) = 0,755 \rightarrow NS$

Figura nº 58

## CORRELACION FATIGA-CANSANCIO MUSCULAR ELA



$r = 0,530 < r_p(p=0.05) = 0,755 \rightarrow NS$

Figura nº 59

Usando la función de regresión de la R de Pearson para correlación de variables cuantitativas, no se encuentra relación de la fatiga medida por escalas VAS y 1ª parte de la FSS con el cansancio muscular o gravedad de la enfermedad (*tabla 12, figs 52, 53 58 y 59*). Tampoco se encuentra relación de la parte 1 de la FSS, con las puntuaciones obtenidas en los test de Beck o atención (*tabla 12, figs 55 y 57*). Sin embargo, sí que parece haber correlación entre el estado de ánimo (medida por la escala de Beck) y la atención, con la fatiga medida por la escala VAS (*tabla 12, figs 54 y 56*).

**En resumen, en la EIA, ni la fatiga (medida por las escalas aquí usadas), ni el estado de ánimo, la atención, la gravedad de la enfermedad o la fuerza o fatigabilidad muscular se ven alterados significativamente por el amantadine. Parece, además, que la fatiga medida por las escalas VAS, podría tener alguna relación con la depresión y la atención, no observándose esta relación cuando se mide con la escala FSS, y en cualquier caso, sin ninguna relación con el cansancio muscular o con la gravedad de la enfermedad, medida por escala de Norris.**



**RESULTADOS  
ANALISIS COMPARATIVO:  
FATIGA EN EP, EM Y ELA**

**COMPARACION ENTRE EP, EM Y ELA.**

**1.-CARACTERISTICAS DE LA FATIGA**

Respecto a las características cuantitativas de la fatiga encontramos que, si esta se mide con las escalas VAS, es más intensa en la EM (m=6.34 ds=1.99) que en EP (m=3.8 ds=2.1) o ELA (m=3.69 ds=1.79) alcanzando esta diferencia significación estadística ( $p < 0.01$ ) ( tabla 13, fig. 60). Si se mide con la parte cuantitativa de la FSS, nos encontramos unos resultados parecidos, si bien la significación estadística es menor ( $p < 0.05$ ) (tabla 13, fig.61).

**CARACTERISTICAS CUANTITATIVAS**

**TABLA 13**

	EP	EM	ELA		Sig.
Escala VAS	3.8(2.1)	6.34(1.99)	3.69(1.79)	$F_E = 6.26 > F_{S(p=0.01)} = 6 (A)$	S
FSS (1*)	39.7(22.13)	73.8(8.6)	47.8(31.08)	$X_E^2 = 7.2 > X^2_{p(0.05)} = 5.99 (K-W)$	S

Media (desviación típica)

$F_E$  : Valor de F experimental

$F_s$  : Valor de F Snedecor significativo

K-W: Test de Kruskal-Wallis

$X^2$ .: valor  $X^2$  experimental

$X^2_{p( ...)}$ : valor  $X^2$  significativo

### COMPARACION ENTRE LAS 3 ENFERMEDADES FATIGA (ESCALA VAS)

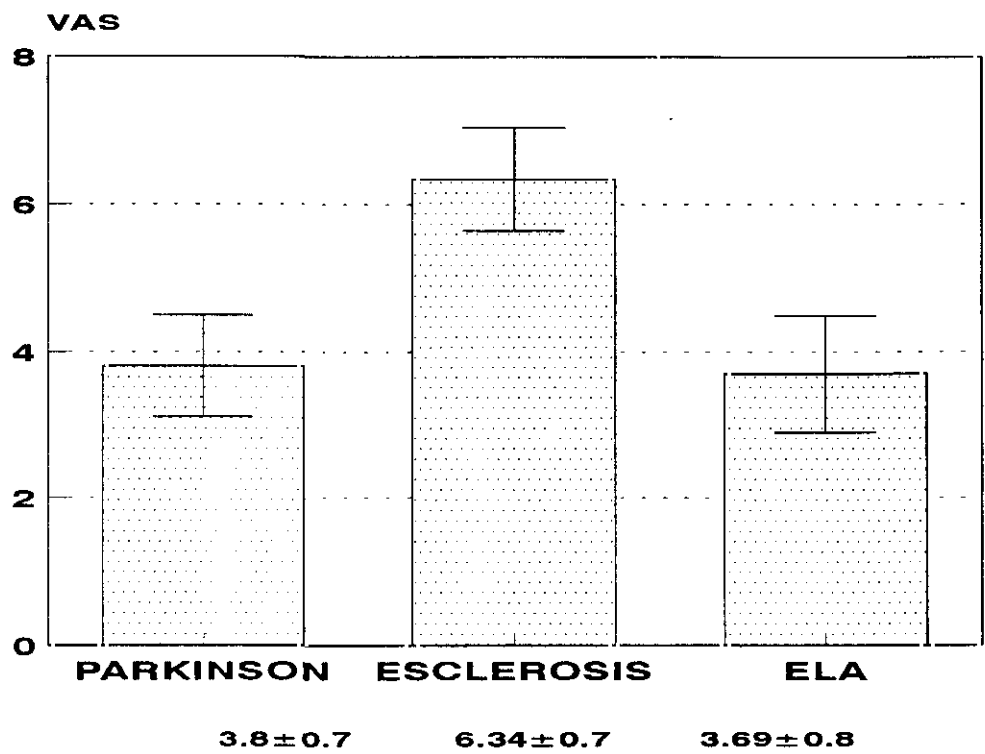


Figura nº 60

### COMPARACION ENTRE LAS 3 ENFERMEDADES FATIGA (ESCALA FSS 1º)

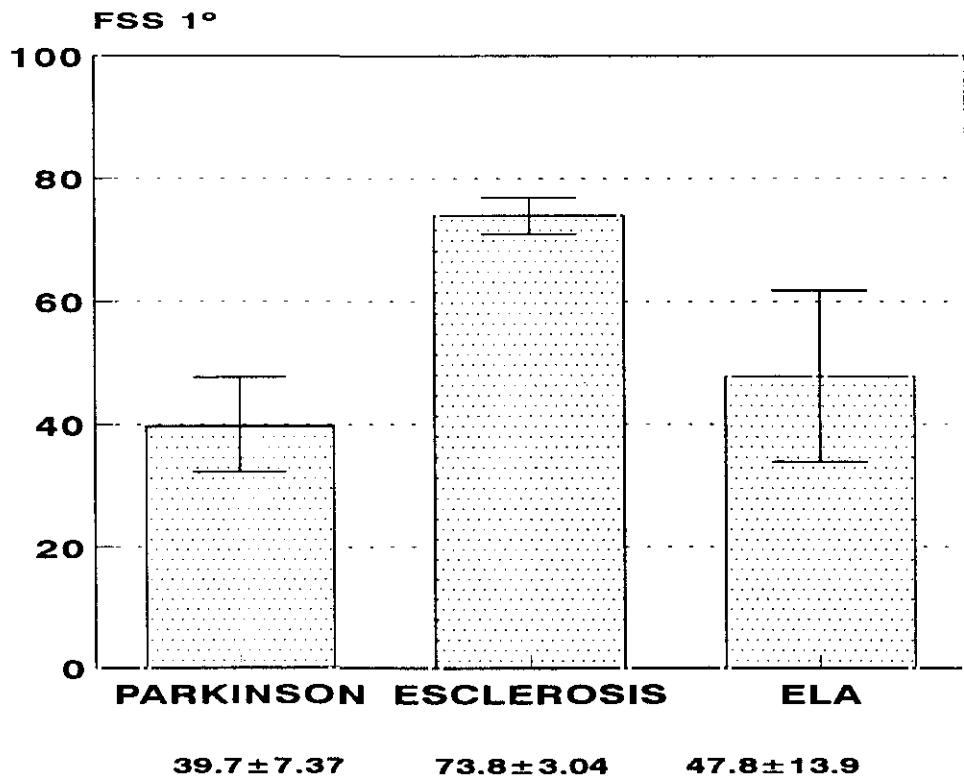


Figura nº 61

**CARACTERISTICAS CUALITATIVAS 1.(X<sup>2</sup> DE Pearson)**

**TABLA 14**

	EP	EM	ELA	GLOBAL X <sup>2</sup> <sub>p(0.05)</sub> = 5.99	EP-EM X <sup>2</sup>	EM-ELA p(0.05)	EP-ELA = 3.84
El calor agrava	8/10	9/10	4/6	1.82 NS	0.39 NS	0.36 NS	0.34 NS
El frio mejora	7/10	2/10	3/6	5.05 NS	5.05 S *	1.84 NS	0.72 NS
1er. síntoma	3/10	3/10	1/6	0.67 NS	0 NS	0.35 NS	0.35 NS
Peor síntoma	4/10	7/10	2/6	2.6 NS	0.90 NS	1.88 NS	0.09 NS
Empeora otros sinto.	7/10	3/10	1/6	5.51 NS	3.2 NS	0.34 NS	3.2 NS

\* Aplicando la corrección de Yates para muestras pequeñas.

$$X^2_E = 3.23 < X^2_{p(0.05)} = 3.84 \text{ ----} > \text{NS}$$

## CARACTERISTICAS CUALITATIVAS

(Correlación por  $X^2$  de Pearson)

TABLA 15

Actividad que más cansa

	EP	EM	ELA	GLOBAL $X^2_{p(0.05)} = 5.99$	EP-EM $X^2$	EM-ELA $p(0.05)$	EP-ELA $= 3.84$
Caminar	5/10	8/10	2/6	3.56 NS	1.97 NS	3.69 NS	0.51 NS
Subir escaleras	2/10	1/10	0/6	--	0.35 NS	--	--
Escribir	1/10	0/10	0/6	2.41 NS	--	--	--
Masticar	1/10	0/10	0/6	2.41 NS	--	--	--
Hablar	1/10	1/10	5/6	12.77 S*	--	--	--
Movs. braqu	0/10	0/10	1/6	2.36 NS	--	--	--

$$* \quad X^2_E = 12.77 > X^2_{p(0.01)} = 9.21$$

Respecto a sus características cualitativas (parte 2<sup>a</sup> de la escala FSS de Krupp) (tabla 14) encontramos que, en las tres enfermedades el calor agrava los síntomas en un porcentaje importante de pacientes, y es considerado como el primero de los síntomas por un porcentaje relativamente bajo, similar en los tres grupos. Sin embargo, la mejoría con el frío y el empeoramiento de otros síntomas con la fatiga parece ser más importante en

la EP, mientras que la consideración de la fatiga como el peor de los síntomas parece ser más frecuente en la EM. De todas estas diferencias, únicamente alcanza relativa significación estadística, utilizando la  $\chi^2$  para contingencia de variables cuantitativas, la mejoría con el frío en la EP ( $p < 0.05$ ) que, sin embargo, aplicando la corrección de Yates para muestras pequeñas, resulta en una  $p > 0.05$  y, por tanto, no estadísticamente significativo( *tabla 14*).

Si consideramos la actividad que se considera más cansada, casi todos los pacientes, independientemente de la enfermedad de base, consideran que es el caminar. El subir escaleras, escribir o masticar se consideran fatigantes por un porcentaje pequeño de pacientes de los tres grupos, y únicamente el hablar se considera más cansado que cualquier otra actividad, con rango de significación estadística ( $p < 0.01$ ) en los pacientes con ELA (*tabla 15*)

En resumen, teniendo en cuenta exclusivamente las diferencias que alcanzan significación estadística, la fatiga medida por las escalas usadas es más intensa en la EM que en la EP y en la ELA, y la actividad física cuyo cansancio más fácil discrimina entre las fatigas de la ELA y de las otras dos enfermedades del estudio es el habla. En este sentido, casi alcanza también significación estadística la mejoría con el frío en la EP respecto a las otras dos enfermedades, siendo el agravamiento de la fatiga por el calor, y la actividad

que se considera mas agotadora el caminar, un denominador común para las tres enfermedades.

Además, y tal como está descrito previamente, el tratamiento con amantadine mejora la fatiga en EP y EM, y no así en ELA (ver apartados anteriores)

## 2.-COMPARACION DE OTRAS VARIABLES

TABLA 16

	EP	EM	ELA	
BECK	5.9(3.5)	9.4(3.5)	8.8(6.3)	$X^2=3.2 < X^2_{p(0.05)} = 5.99$ NS (K-W)
TES	12.8(5.39)	23.1(5.9)	15(3.08)	$F_e = 2.85 < F_{s(p=0.05)} = 3.9$ NS (A)
Fatiga muscular	17.3(8.69)	23(14.7)	15.8(10.08)	$F_e = 2.06 < F_{s(p=0.05)} = 3.2$ NS (A)

Media (Desviación típica)

A: Anova

$F_e$ : Valor de F experimental

$F_s$ : Valor de F Snedecor significativa

K-W: Test de Kruskall-Wallis

$X^2_E$  : Valor  $X^2$  experimental

$X^2_{p( )}$ : Valor  $X^2$  significativo

**COMPARACION ENTRE LAS 3 ENFERMEDADES  
ESTADO ANIMICO (BECK)**

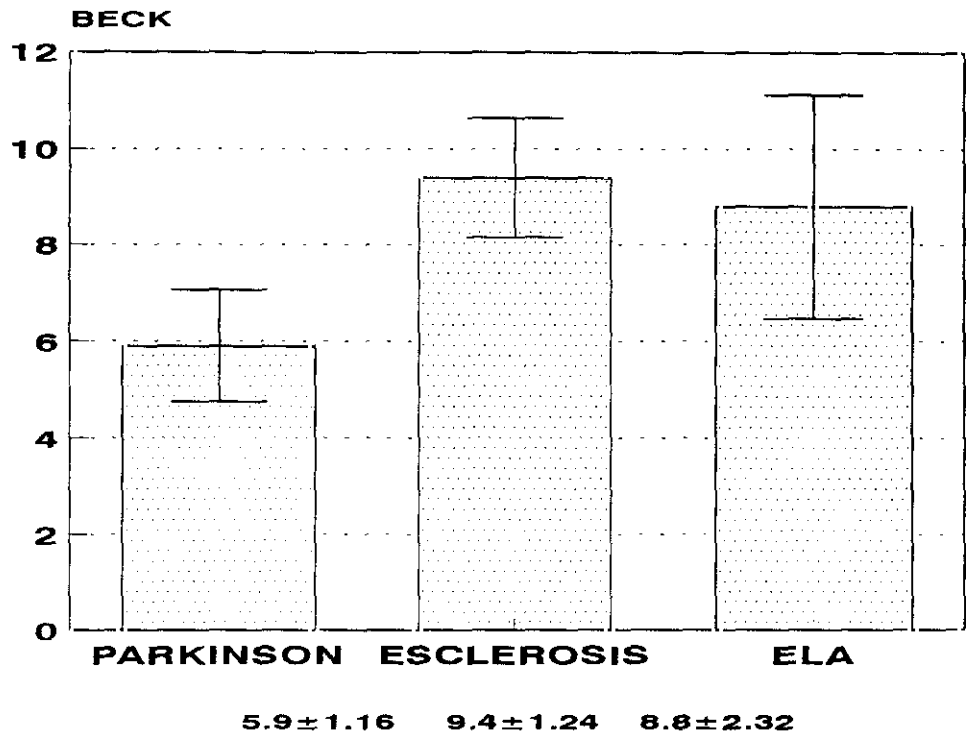


Figura nº 62

**COMPARACION ENTRE LAS 3 ENFERMEDADES  
ATENCIÓN (TES)**

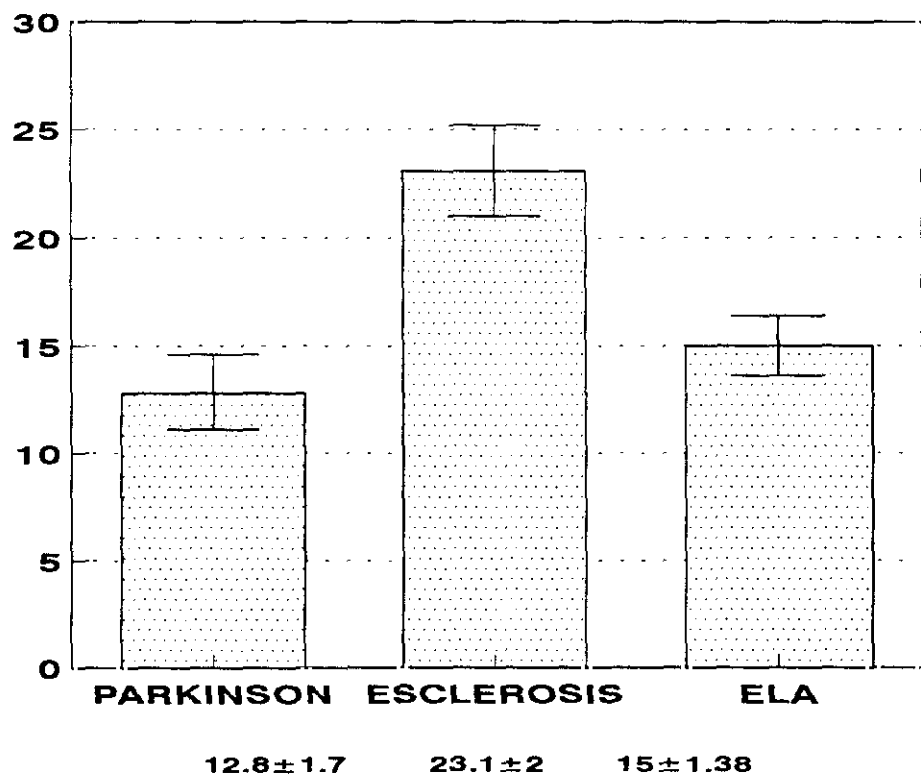


Figura nº 63



## COMPARACION ENTRE LAS 3 ENFERMEDADES CANSANCIO MUSCULAR

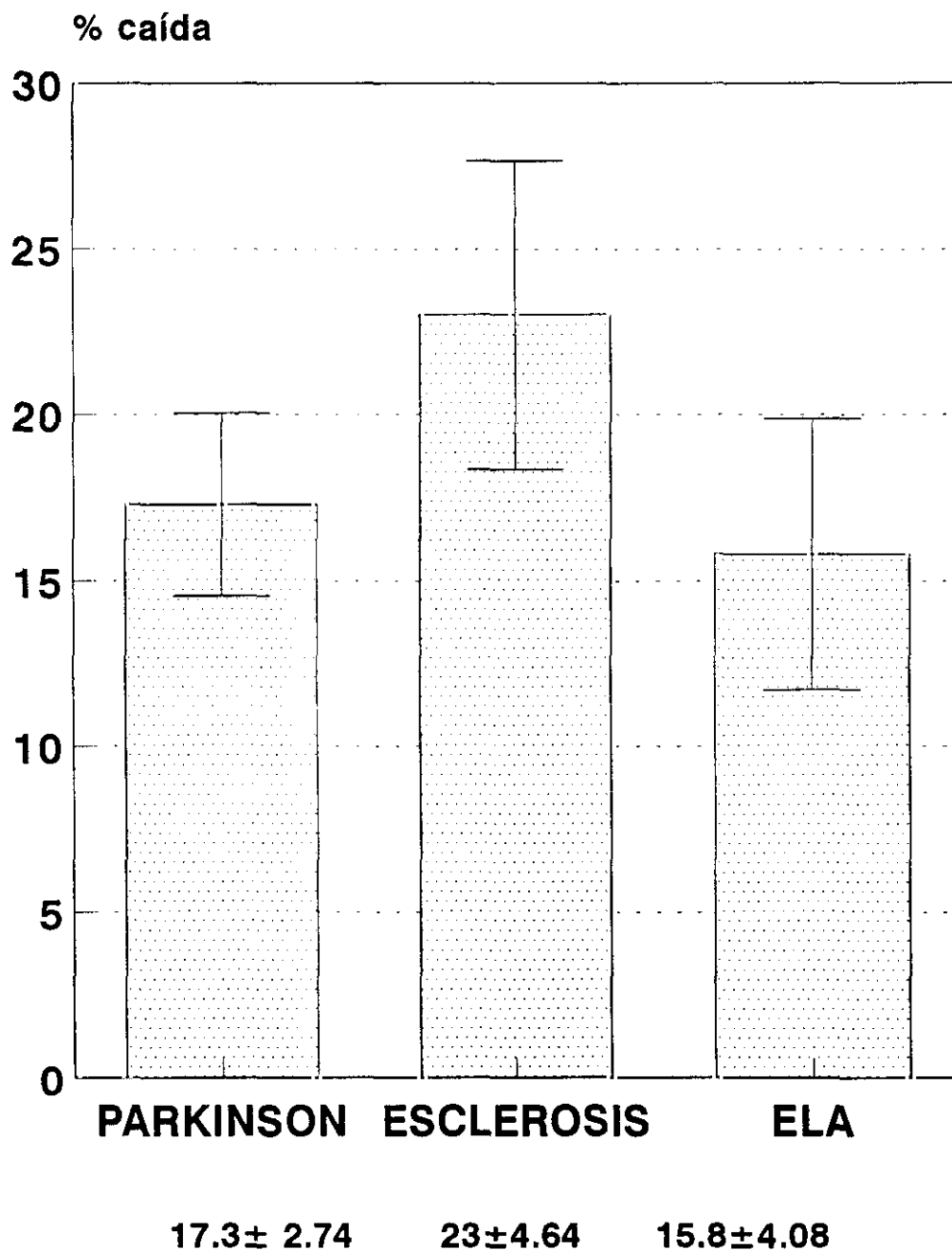


Figura nº 64

Respecto a las puntuaciones obtenidas en los inventarios de Beck, o tests de atención, sus diferencias no alcanzan dimensiones estadísticamente significativas (ANOVA y X<sup>2</sup>, ver *tabla 16, figs. 62 y 63*) entre los tres grupos de pacientes, si bien parece que existiera casi menor tendencia a la depresión en los pacientes con EP, y mayor competencia en el test de atención por diferencias visuales en la EM.

Respecto a la fuerza muscular, los valores vienen a ser similares en los tres grupos, tanto en la primera contracción, la última o la media, aunque existe la impresión, de que en la EP los pacientes presentan igual o superior fuerza muscular en la última contracción que en la primera, a diferencia de lo que ocurre en las otras dos entidades (ver *tablas 2, 6 y 10*). Si tenemos en cuenta la caída en fuerza muscular en condiciones de ejercicio repetido, como se ha hecho en las tres entidades, encontramos que curiosamente el mayor porcentaje de caída ocurre en la EM ( $m=23$   $ds=14.7$ ) y el menor en la ELA ( $m=15.8$   $ds=10.08$ ), siendo la caída de la fuerza en la EP un valor intermedio ( $m=17.3$   $ds=8.69$ ), si bien estas diferencias no alcanzan rango de significación estadística (*tabla 16, fig 64*).

# **DISCUSSION**

**DISCUSION  
FATIGA Y GANGLIOS  
BASALES**

## **DISCUSION: FATIGA Y GANGLIOS BASALES**

En tanto que sabemos, este es el primer estudio sobre fatiga y su respuesta al amantadine en la enfermedad de parkinson (EP). El uso de amantadine como tratamiento en la EP es bien conocido limitándose en la actualidad para postponer el inicio de la terapia con L-Dopa, sobre todo en las formas clínicas en las que predomina la acinesia (Varon y Jackobs,1991; Koller 1992 ). Nunca antes se habían realizado estudios para evaluar la respuesta de la fatiga parkinsoniana con este fármaco, quizá porque la fatiga sea un síntoma frecuentemente olvidado en la EP (Kritchley et al.,1991).

Quizá por la misma razón, tampoco se han hecho estudios de fatiga en la EP usando las escalas de fatiga validadas por Krupp en la EM (Krupp et al., 1988), a pesar de que estas escalas ya se habían usado para evaluar la fatiga en otras situaciones clínicas; como lupus eritematoso (Krupp et al., 1988), síndrome postpolio (Dunn,1991), o depresión (Krupp et al.,1988)

De nuestras observaciones se deduce que la fatiga ( medida por autescalas VAS y FSS de Krupp) mejora con amantadine en un rango muy significativo, no explicado por la mejoría que este fármaco pudiera inducir en la propia EP, quizá porque los pacientes se encontraban ya óptimamente tratados y estables. Tampoco es posible atribuir esta mejoría a cambios en el estado de ánimo, fuerza o resistencia al cansancio muscular, o nivel atencional (al menos con los tests utilizados) relacionados con el uso de este compuesto.

Respecto a las características de la fatiga de la EP ( al menos, del tipo de fatiga que miden las escalas usadas), esta no dependería de la gravedad de la propia EP, estado anímico, cansancio muscular o nivel atencional.

En nuestro estudio, la fatiga no se relaciona con la gravedad de la EP ( en contra de los datos de Marsden al., (1982) , ni tampoco la mejoría en la fatiga puede ser atribuída a mejoría en la enfermedad de base. Es cierto, no obstante, que nuestros pacientes no se encontraban en una etapa avanzada (media de 23 en la UPDRS), todos tenían un tratamiento dopaminérgico de base, y ninguno presentaba fluctuaciones motoras. Estarían, por tanto, en el "periodo ventana" que refiere Marsden respecto a la fatiga en la EP, es decir,

habrían mejorado de su fatiga inicial con la terapia, y aún no se habrían puesto de manifiesto las fluctuaciones que la harían reaparecer de forma significativa. Estaríamos , pues, midiendo una fatiga de algún modo "subclínica", que sólo se pondría de manifiesto al inquirir sobre ella directamente. Es posible que la realización de un estudio de características epidemiológicas más amplio, con menor selección inicial de los pacientes ayude a aclarar este punto.

Respecto a la depresión encontramos que la fatiga no se relaciona con el estado de ánimo, medido por la escala de Beck, y que este no mejora (más bien lo contrario) con el tratamiento de amantadine, mientras que este fármaco produce una clara mejoría en la fatiga. Estos datos apuntan a que la fatiga en la EP es independiente de la depresión, algo ya observado en EM ( Krupp et al. 1988 y 1989); fatiga y depresión serían así síntomas independientes.

En los tests de atención usados encontramos que las puntuaciones no se correlacionan con los test de fatiga, ni tampoco con los niveles atencionales de los pacientes. Estos tampoco mejoran tras la terapia con amantadine, lo que apuntaría también a una independencia de ambos síntomas, en contra de la mayoría de los datos de la literatura ( Goeders y Smith, 1983;

Tennant y Sagherian,1987; Rossenberg y Appenzeller,1988; Cohen y Fisher, 1989 ), si bien es cierto que estos datos se basan en estudios realizados sobre EM. Hay dos explicaciones posibles para este hecho: una sería que los mecanismos neurales que subyacen a la fatiga en la EM y en la EP sean distintos, más relacionados con las funciones atencionales en la primera; la otra explicación es que, posiblemente, los tests utilizados en nuestro estudio sean poco discriminativos para demostrar sutiles cambios atencionales o en rapidez del proceso mental. En este sentido, hubiera sido interesante evaluar electrofisiológicamente el tiempo de reacción y el potencial P300, las técnicas hoy día más útiles para detectar pequeños cambios en estos parámetros (Jennekens-Schinkele et al.1988; Prasher, Smith y Finley,1990; Sandroni et al,1992 ).

Los datos obtenidos respecto a la fuerza muscular son contradictorios. Las medias de la primera y la última contracción son similares, independientemente de la situación de los pacientes (basalmente, con placebo o amantadine), lo que parece ir en contra del hallazgo de fatigabilidad muscular en la EP por Wilson ( Marsden, 1982 ) y Schwabb ( Schwabb et al. 1954 ). De hecho, en una proporción elevada de pacientes la última contracción era incluso más fuerte que la primera y este fué el motivo que nos



llevó a considerar la caída en la fuerza muscular como el porcentaje de la diferencia de la media de las 10 contracciones respecto a la primera contracción.

Es posible que este fenómeno se deba al mecanismo de realización de la prueba: el paciente cesaba en sus contracciones musculares tras haber realizado 10 de estas, para que el investigador anotará la puntuación acumulada, después de lo cual se le volvía a entregar el aparato al paciente y se le pedía que realizara una contracción más. Con esta forma de realización es posible que reforzáramos un mecanismo atencional exoevocado (Hernández-Peón, 1969), que, al hacer intervenir la voluntad consciente del paciente, hiciese que mejorara su realización (Schwabb, 1959). Además, al ser un acto motor repetido, idéntico en todas las ocasiones, no sería la forma más idónea de demostrar fatigabilidad motora resultante de un fallo en la "energización" de programas motores a partir del área motora suplementaria, como sucedería al obligar al paciente a desarrollar varias actividades motoras simultáneas (Schwabb, Chafez y Walker, 1954).

Por otra parte, encontramos que el cansancio muscular tras el

ejercicio repetido (porcentaje de caída entre la primera contracción y la contracción media), no se vé influenciado por el amantadine, y tampoco está relacionado estadísticamente con las puntuaciones de fatiga medidas por las escalas VAS y FSS. En este sentido, cabe recordar que la fatiga medida por estas escalas puede que sea una fatiga "neuropsicológica" o cognitiva (Krupp et al.,1989 ),no estrictamente motora o muscular, y por tanto, sin relación obligada con aspectos de cansancio muscular "miasteniforme". Tendría también una dudosa relación con fatigabilidad premotora ( relacionada con la energización mantenida de los programas motores en el área motora suplementaria y áreas premotoras), siendo posible que lo que midan estas escalas en la EP sea el tipo de fatiga "neurasteniforme" o "exhaustación parkinsoniana" de la que habla Marsden (1982 ). Esta mejoraría con la activación catecolaminérgica que induce el amantadine ( Rausch et al.,1990; Sakkas et al. 1991; McNamara y Purso,1991; Morgan 1992 ), sin que necesariamente tuviera que traducirse en una mejoría de cansancio muscular.

Por último, en nuestro estudio los pacientes refieren que la fatiga empeora con el calor, mejora con el frío y agrava otros síntomas de la EP, en un elevado porcentaje ( 80, 70 y 70 % respectivamente), considerándola el peor o el primer síntoma en porcentajes menores ( 40 y 30% respectivamente).

Asimismo, la actividad que se considera más cansada es el caminar ( 50%), seguida por el subir escaleras (20%), el escribir, masticar y hablar (10%), en tanto que no se consideran fatigosos los movimientos braquiales repetidos. Estas características cualitativas se discutirán más adelante, junto con las características cualitativas de la fatiga en las otras dos entidades.

**DISCUSION  
FATIGA Y CONDUCCION  
CENTRAL (SUBSTANCIA  
BLANCA)**

## **DISCUSION: FATIGA Y CONDUCCION CENTRAL (SUBSTANCIA BLANCA)**

Nuestros pacientes con EM mejoraron del síntoma fatiga con el tratamiento con amantadine, en especial en la parte cuantitativa de la FSS (aunque también mejoran en las autoescalas VAS, esta mejoría no alcanza rango significativo), de acuerdo con los datos previos de la literatura (Rossenberg y Appenzeller, 1989; Cohen y Fisher, 1989; Chiba et al 1992 ).

Por otro lado, las puntuaciones en fatiga no se correlacionan significativamente con las de la escala funcional de Kurtzke, y el tratamiento con amantadine no modifica esta escala en absoluto. Parece así poco probable que la fatiga de nuestros pacientes se relacione con el grado de incapacidad, de acuerdo con los resultados de la mayoría de los estudios previos ( Gieser 1985; Krupp et al. 1988; Cohen y Fisher, 1989).

Respecto a la depresión, ocurre algo parecido: ni se encuentra correlación estadísticamente significativa entre las puntuaciones de Beck y las de las escalas de fatiga, ni el tratamiento con amantadine modifica significativamente las puntuaciones de la escala de depresión de Beck, pese a que mejora la fatiga. De esto se deduce que ambos síntomas son

independientes, y que la mejoría en la fatiga que induce el amantadine no se debe a una mejoría en estado anímico, de acuerdo con Krupp ( 1988 y 1989).

Respecto a la atención, el tratamiento con amantadine no produce cambios significativos. Aunque hay una cierta tendencia a una mejor realización con amantadine , esta es muy leve y no alcanza rango de significación estadística. Sin embargo, parece que hay una correlación estadísticamente significativa entre la parte numérica de la escala FSS y los niveles atencionales medidos por el test de diferencias de rasgos semejantes, correlación que no existe con las autoescalas VAS. Estos hallazgos concordarían con las teorías de que la fatiga en la EM estaría relacionada con mecanismos atencionales ( Cohen y Fisher, 1989; Sandroni et al. 1992), y el hecho de no encontrar unos resultados más concluyentes posiblemente esté en relación con la poca discriminación de los tests usados; menos discriminativa que los realizados con P300 y RTs.

Si tenemos en cuenta la fuerza y fatigabilidad musculares, encontramos, al igual que en la EP, que la fuerza de la primera, última y media de las contracciones es superior tanto con placebo como con amantadine, posiblemente por un "efecto aprendizaje" : la primera vez que se hace la prueba , siempre es en condiciones basales, siendo la segunda y tercera

ocasión aleatoriamente con placebo o con amantadine, con lo que el paciente es posible que obtenga mejores puntuaciones simplemente por haber aprendido el modo de realización y objetivo del test. Asimismo, también encontramos que por lo general, la última contracción es menos fuerte que la primera, a diferencia de los resultados obtenidos en la EP ( a pesar de detener la prueba y recordar al paciente que tiene que apretar una vez más). Posiblemente el reforzamiento atencional exoevocado no funcione en la EM como en la EP. No obstante ninguna de estas diferencias alcanza rangos significativos. Además, el cansancio muscular (% de caída entre la 1<sup>a</sup> contracción y la media de 10 contracciones) no se correlaciona significativamente ni con las escalas de fatiga, ni tampoco mejora con amantadine, tal y como lo hacen las escalas de fatiga. Todos estos datos sugieren que la fatiga que miden las escalas VAS y FSS no tienen que ver con fatigabilidad estrictamente muscular, lógicamente no influible por un fármaco con acción únicamente central como el caso del amantadine, (Krupp et al, 1989; Cohen y Fisher, 1989). Independientemente de esto, hay algunos autores que encuentran fatigabilidad muscular aumentada en la EM ( Colombo et al., 1993). Para no entrar en esta polémica, podemos decir que no sabemos si hay fatigabilidad muscular en la EM ( el estudio no se diseñó con este objetivo, y por tanto no hay grupo control, como en el trabajo de Colombo), aunque si podemos asegurar que, en el caso de que la

haya, esta sería independiente de los resultados de la fatiga medida por las escalas VAS y FSS, que medirían una fatiga más neuropsicológica o cognitiva ( Krupp et al, 1989 ).

Teniendo en cuenta las características cualitativas de la fatiga , en un 90% de los casos se afirma que empeora con el calor, de acuerdo con los datos referidos previamente en la literatura (92% para Krupp y Cohen y Fisher -Krupp et al. 1988; Cohen y Fisher, 1989-), mientras que sólo mejora con el frío en un 20%. Asimismo, se considera el primer síntoma de la enfermedad para un 30% de los pacientes , al igual que en la serie de Krupp (1988) y Cohen y Fisher (1989), y para otro 30 % empeoran otros síntomas de su enfermedad de base. Sin embargo, en este estudio se obtiene una elevadísima proporción de pacientes en los que la fatiga es el peor síntoma de su enfermedad: 70% frente al 32% de la serie de Murray ( Murray, 1984). Es posible que este hecho se deba al modo de selección de nuestros pacientes: en una consulta externa especializada en EM se les propuso a los pacientes entrar voluntariamente en el estudio, informándoles que éste estaba encaminado a evaluar fatiga y, por lo tanto, es probable que pacientes que no presentaran subjetivamente este síntoma no se incluyeran voluntariamente. Para aclarar este punto sería conveniente realizar estudios epidemiológicos, sin selección previa



de los pacientes.

Respecto a la actividad que más les cansa , ésta resultó ser el caminar en el 80% de los pacientes, subir escaleras y hablar para el 10%, mientras que se consideró que no les cansaban escribir, masticar o realizar movimientos braquiales repetidos.

# **DISCUSION:FATIGA Y MOTONEURONA ESPINAL**

## **DISCUSION: FATIGA Y MOTONEURONA ESPINAL**

Si bien en la literatura se encuentran referencias abundantes de fatiga en la ELA, estas datan de hace aproximadamente dos décadas, y se refieren a fatigabilidad de tipo neuromuscular fundamentalmente. No tenemos constancia de que se haya intentado recientemente evaluar la fatiga de la ELA con las escalas de Krupp, ni su respuesta al amantadine. En este sentido, el único trabajo publicado recientemente, relacionado de una forma tangente con este tema es una serie de Dunn (1991), en el que informa de mejoría con amantadine usando las escalas de la fatiga en el síndrome postpolio, al fin y al cabo, una enfermedad de motoneurona de base infecciosa ( Dunn, 1991).

Nosotros encontramos que en la ELA el amantadine no mejora en absoluto la fatiga medida por las escalas VAS y FSS (parte cuantitativa), a diferencia de los datos obtenidos en el estudio de fatiga y amantadine en el síndrome postpolio( Dunn,1991 ). Cabría especular sobre un posible efecto antivírico del amantadine en esta última entidad, pero no es el objetivo de esta tesis.

Si evaluamos la depresión, encontramos que el amantadine tampoco tiene efecto significativo sobre ella aunque, curiosamente, encontramos que en este caso, hay una correlación estadísticamente significativas entre las puntuaciones obtenidas en los tests de Beck y las escalas VAS, no con las FSS. Se nos ocurre que, en el caso de que la fatiga en la ELA no tenga ningún componente central específico, es posible que sí se correlacionen las respuestas con el estado anímico del paciente y, en este caso, fatiga y depresión podrían estar relacionados; dicho de otra manera, es posible que en ausencia de una enfermedad que justifique la fatiga por afectación del SNC a nivel encefálico, al pasar las escalas de fatiga simplemente estemos evaluando la fatiga secundaria a síndromes depresivos, más o menos evidentes clínicamente, tal y como se ha descrito que puede ocurrir en otras entidades clínicas como la insuficiencia renal crónica (Cárdenas y Jutner, 1982).

Teniendo en cuenta la atención, encontramos que la pequeña mejoría que se obtiene con amantadine, no alcanza rango significativo, al igual que ocurre en la EM. Curiosamente, encontramos también una correlación entre las escalas VAS y el nivel atencional, de explicación oscura. Es posible que si los tests usados para la atención no son lo suficientemente discriminativos, se den resultados contradictorios. Si no existe motivo teórico para pensar en una

fatiga de origen central en la ELA, la escala VAS podría ser inapropiada, y por tanto pudieran originarse relaciones estadísticas sin significación clínica .

Tampoco se encuentra respuesta al amantadine de la fatigabilidad muscular, ni relación de ésta con las puntuaciones de las escalas de fatiga, probablemente indicando también que estas miden otro tipo de fatiga no neuromuscular ( Krupp et al, 1989 ). No se encuentra correlación de la incapacidad funcional (medida por la escala de Norris) con la fatiga medida por las escalas VAS y FSS, ni alteración en esta incapacidad funcional con el amantadine.

La ausencia de datos significativos en este estudio en la ELA se justificarían por el hecho de que la fatigabilidad en la ELA fuera de tipo neuromuscular, tal y como apuntan la mayoría de los datos de la literatura, mientras que las escalas VAS y FSS medirían otro tipo de fatiga (central, neuropsicológica o cognitiva) que sería además sobre la que actuaría el amantadine mediante un mecanismo de activación catecolaminérgica ( Rausch et al, 1990; Sakkas et al., 1991; McNamara y Purso, 1991; Morgan, 1992 ). No tendría, lógicamente, ningún efecto sobre una fatiga neuromuscular, "periférica", como la que presenta, según todos los datos en nuestro poder, la ELA, sobre la

que actuarían mas bien fármacos que actuen sobre la transmisión neuromuscular ( Mulder, Lambert y Eaton, 1959; Norris, Calanchini et al., 1974; Denis y Norris, 1979 ).

Respecto a las variables cualitativas, encontramos que el calor agrava la fatiga en el 66% de los pacientes, el frío la mejora en el 50%, se considera el peor síntoma en el 33%, y el primero y que grava otros síntomas en el 16%. La actividad física que más cansa sería el hablar en el 50%, y en otro 50% caminar. No se consideran actividades que cansen en demasía el subir escaleras, escribir, masticar o realizar movimientos braquiales repetidos.

**DISCUSION  
FISIOPATOLOGIA DE LA  
FATIGA EN ALGUNAS  
ENFERMEDADES DEL S.N.**

## **DISCUSION: FISIOPATOLOGIA DE LA FATIGA EN ALGUNAS ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO**

Comparando los tres grupos de pacientes respecto a las características cuantitativas de la fatiga, medida por la parte cuantitativa de la FSS y las autoescalas VAS, encontramos que , en éstas escalas, las puntuaciones absolutas son mucho mayores en la EM que en la EP o la ELA, alcanzando rango de significación estadística. Este punto no sería de extrañar, puesto que el diseño de estas escalas se realizó para evaluar éste síntoma en la EM, diferenciándolo de la depresión y de la fatiga de enfermedades sistémicas( Krupp et al.,1989 ), y por tanto sería lógica esta mayor puntuación en los pacientes con EM.

Respecto a las características cualitativas, encontramos que el empeoramiento de la fatiga con el calor es común a los tres grupos en una proporción similar de pacientes, y similar también a la de las series publicadas previamente en la EM (alrededor del 90% ( Krupp et al., 1988 y 1989 ), a diferencia de otras enfermedades sistémicas, como la del LES ( Krupp et al,



1989). Por tanto, sería una característica común a la fatiga ocasionada por procesos neurológicos que la diferenciaría de la fatiga causada por otras enfermedades, y cuyo sustrato teórico sería el empeoramiento en la conducción nerviosa que produce el calor, tanto en SNC como en SNP, actuando sobre unos sistemas neurales ya dañados previamente por una enfermedad neurológica de base ( Simons, 1937; Brickner, 1950; Guthrie,1951; Edmund y Fog,1955; Nelson,Jeffreys y McDowell,1959; Watson,1959). Estos sistemas neuronales podrían ser tanto los encargados del mantenimiento de tareas atencionales y de evaluación de estímulos -que estarían en la base de la fatigabilidad cognitiva o neuropsicológica,( Cohen y Fisher,1989; Krupp et al., 1989; Sandroni et al, 1988 )- como los encargados de la energización de los programas motores en el área motora suplementaria -que estarán en la base de lo que pudiéramos llamar fatigabilidad premotora-; como los axones de las motoneuronas, encargados de activar la placa motora, cuya patología estaría en la base de la fatigabilidad neuromuscular en la ELA( Mulder, Lambert y Eaton,1959; Denis y Norris, 1979 ).

Algo parecido se podría decir respecto a la consideración de la fatiga como síntoma inicial de la enfermedad: en las tres series estudiadas está ocurrió alrededor del 30%, similar al porcentaje que previamente se había

descrito en la EM ( Krupp et al 1988; Cohen y Fisher, 1989 ), y que también distinguiría la fatiga de esta enfermedad neurológica de la fatiga ocasionada por otras enfermedades sistémicas ( Krupp et al, 1989), y que incluso lleva a algunos autores a propugnar la realización de pruebas neurofisiológicas ante un paciente que se queje de fatiga excesiva para realizar el diagnóstico diferencial entre la EM y el síndrome de fatiga crónica ( Prasser et al, 1990 ). En base a nuestro estudio aconsejamos que, ante un paciente que se queje de fatiga excesiva, deberíamos pensar no solo en el diagnóstico diferencial del síndrome de fatiga crónica-EM, sino también con otras enfermedades neurológicas, al menos la ELA y la EP.

Respecto a las características que diferenciarían significativamente la fatiga de las tres entidades entre sí, sólo alcanzan significación estadística la mejoría de la fatiga con el frío en la EP y la consideración de la actividad más cansada el hablar en la ELA, respecto a las otras dos entidades. Si tenemos en cuenta la mejoría con el frío en el 70% de los pacientes con EP, las diferencias respecto al porcentaje de los pacientes de EM y ELA que también mejoran con el frío, si bien son significativas aplicando la función  $\chi^2$ , ya no lo son si a esta función se le aplica la corrección de Yates para muestras pequeñas, por lo que, esta diferencia es

cuestionable. El hecho de la debilidad bulbar de una alta proporción de los pacientes con ELA es posiblemente la base de las diferencias significativas encontradas en estos pacientes y los de EM y EP a la hora de considerar el habla como la actividad física más fatigosa ( 50% en ELA frente a 10% en EM y EP). Si bien parece que la consideración de la fatiga como el peor de los síntomas es más frecuente en la EM, y que la impresión de que la fatiga empeora otros síntomas es más frecuente en la EP, estas diferencias no alcanzan en nuestra serie rangos significativos. Tampoco, en base a los datos de nuestro estudio, servirían de diferencias entre la fatiga de los tres grupos la consideración de "actividades físicas más cansadas" el caminar, subir escaleras, escribir , masticar, o realizar movimientos braquiales repetidos.

En el estado de ánimo no se encuentra diferencia significativa basalmente entre los tres grupos de pacientes y tampoco se encuentra relación de éste con la fatiga , medidos respectivamente con las escalas de Beck y la FSS ( tal y como se había descrito previamente en el caso de la EM (Krupp et al., 1988 y 1989). Tampoco hay mejoría en la puntuación de la escala de depresión con amantadine, que pudiera justificar la mejoría en la fatiga en las dos entidades, (EP y EM), en la que esto ocurre. Sin embargo, curiosamente en la ELA (cuya fatiga no mejora con el amantadine, y es de características

neuromusculares), se encuentra una correlación significativa entre las escalas VAS de fatiga y la puntuación del inventario de Beck; es posible que, si bien la fatiga y la depresión son dos síntomas independientes cuándo la fatiga se origina por una enfermedad específica de SNC, si no existe esta enfermedad que ocasione fatiga, al pasar algunos tests encaminados a evaluar este síntoma, simplemente estemos evaluando la fatiga o cansancio sintomático debido a alteraciones anímicas de los pacientes, tal y como proponen otros autores en otras entidades nosológicas (insuficiencia renal crónica) (Cárdenas y Jutner, 1982; Friedman y Friedman, 1993).

En los tests atencionales usados, no encontramos diferencias significativas entre los tres grupos, si bien parece que hay mejores puntuaciones en la EM; es posible que, al ser tests en los que además influye la rapidez de realización, los pacientes de EP obtengan menores puntuaciones por la hipocinesia, aunque no es clara la razón de la baja puntuación obtenida en la ELA. Comparando los resultados obtenidos en condiciones basales y bajo tratamiento con amantadine en los tres grupos de pacientes, encontramos que la fatiga de la EP, medida por las escalas usadas, no se correlaciona en absoluto con las puntuaciones obtenidas en los tests de atención, y tampoco estos mejoran con amantadine, con lo que no se justificaría la mejoría que se

obtiene en la fatiga en esta entidad por una mejoría en la atención, medible por estos tests. Sin embargo, en la EM encontramos que, por un lado, hay relación estadística entre las puntuaciones de fatiga por la escala FSS, y las de los tests de atención, mejorando las puntuaciones en estos últimos con el tratamiento con amantadine, aunque en un rango que no alcanza significación estadística. Es posible, por tanto, que los mecanismos patogénicos subyacentes a la fatiga en estas dos enfermedades del SNC sean diferentes, de hecho, casi todos los estudios que relacionan fatiga con función atencional se han realizado en EM (Cohen y Fisher, 1989; Sandroni et al, 1992). En la EP, si bien hay estudios que demuestran alteración de estos mecanismos atencionales en el contexto de una afectación cognitiva de tipo subcortico frontal, estos estudios se realizan en condiciones basales, y no bajo circunstancias de fatiga (Velasco y Velasco, 1973; Cassell et al., 1973; Potvin y Tourtelotte, 1975; Flowers 1976; Evarts et al, 1979; Hansch et al, 1982 ). Además, es posible que los tests utilizados para evaluar atención, no sean lo suficientemente discriminativos; en este sentido, casi todos los estudios realizados evalúan atención y tiempo central de proceso midiendo RTs informáticamente, y mediante estudios neurofisiológicos del potencial P300. Respecto a la ELA, encontramos que las puntuaciones de fatiga en las escalas VAS también tienen una relación estadísticamente significativa con las puntuaciones obtenidas en los tests de atención; pensamos

que esta relación tiene poco valor, ya que en la ELA no hay datos de peso para pensar que existe una fatiga de origen central, (ver más adelante), y por tanto, no sabemos bien qué miden las escalas de fatiga en estos pacientes .

Independientemente de los contradictorios resultados obtenidos en fuerza muscular en la primera y última contracción o bajo tratamiento con placebo o amantadine en cada grupo de pacientes, que ya ha sido discutido previamente, no encontramos diferencias significativas entre fatiga muscular entre los tres grupos, indicando que el cansancio muscular existe, en nuestra serie, al mismo grado, por afectación premotora, de primera o de segunda motoneurona, en concordancia con los datos de la literatura al respecto ( Schwabb et al., 1954; Mulder et al., 1959; Norris et al. 1974; Denis y Norris 1979; Bernstein y Antel, 1981; Marsden 1982; Colombo, 1993 ). Tampoco estas puntuaciones de fatiga muscular se correlacionan con las escalas de fatiga en ninguno de los tres grupos, ni mejoran con la terapia con amantadine, sugiriendo que lo que miden las escalas es en realidad fatiga "neuropsicológica", que es la que respondería al amantadine en base a su acción catecolaminérgica central. No tiene relación, ni patogénicamente ni en respuesta terapéutica con otra fatigabilidad más periférica, neuromuscular o "miasteniforme", que pueda encontrarse en estas entidades.

De los cuatro abandonos que se produjeron, todos ocurrieron en la fase de medicación activa. Uno se debió a una erupción cutánea pruriginosa coincidiendo con la ingesta de amantadine, sin características de livedo reticularis, y que, por temor a que se tratase de una reacción alérgica al amantadine, provocó la retirada de la medicación. Otros dos pacientes que abandonaron lo hicieron voluntariamente alegando que el amantadine les producía náuseas, vómitos, mareos y depresión, siendo todos estos efectos secundarios del amantadine reconocidos en la literatura ( Stange et al., 1991 ). El 4º paciente no acudió a su 3ª evaluación.

Por último, queda por comentar lo más destacable del estudio: la respuesta en las escalas de fatiga del amantadine en la EM, ya descrita en la literatura ( Rossenberg y Apenzeller,1988; Cohen y Fisher,1989; Chiba et al., 1992 ) y en la EP, así como la falta de respuesta en estas escalas al amantadine en la ELA, datos estos no descritos en la literatura. Dejamos además claro que esta mejoría no se puede atribuir a mejorías concomitantes con el amantadine en la enfermedad de base, estado anímico, niveles atencionales (al menos con los tests usados), fuerza o cansancio muscular, como se demuestra en esta tesis..

Para la explicación de este hecho, y en base tanto a los datos de la literatura como a los propios resultados del estudio, podríamos decir que la fatiga, como síntoma, pudiera tener tres acepciones diferentes:

A) *fatigabilidad neuromuscular*: Caracterizada por disminución de la fuerza muscular tras varias contracciones mantenidas, llegando incluso, en grado extremo a producir parálisis por el ejercicio como es típico de la miastenia gravis y de otras entidades que afectan a la placa motora, nervio, músculo y axon de la segunda motoneurona, y que tendrían una traducción neurofisiológica concreta, a nivel de decrementos en los PUMs con estimulación nerviosa repetida, o alteraciones en la electromiografía de fibra aislada. Esta fatiga no se afectaría por influencias centrales (o al menos hemisféricas), y por tanto, no respondería a acciones catecolaminérgicas centrales como las del amantadine. La forma de evaluarla cuantitativamente sería mediante pruebas que cuantifiquen fuerza y resistencia muscular, y no tanto mediante tests neuropsicológicos, como las escalas de Krupp y VAS.

B) *fatigabilidad premotora*: Sería la típica de la EP y parkinsonismos, causada por la falta de energización mantenida de programas motores en el area motora suplementaria , y que se traduciría en la clínica por



dificultad en el mantenimiento de dos actos motores simultáneos, o en la disminución en la eficiencia y amplitud de actos motores complejos y repetidos, como la escritura o el habla. Es, por tanto, una fatigabilidad de origen central pero centrada en la actividad motora y que parece que mejora con la terapia dopaminérgica, corriendo un curso paralelo con la enfermedad de base. No existen descritas pruebas clínicas o neurofisiológicas estandarizadas para la evaluación cuantitativa de esta fatiga, y estaría por ver hasta que punto la terapia con amantadine (un activador dopaminérgico, entre otras monoaminas) mejora esta fatiga en mayor grado que mejora la enfermedad de base, o las escalas neuropsicológicas de Krupp, diseñadas para medir la fatiga de la EM, cuantifican adecuadamente este tipo de fatiga.

C) *fatigabilidad neuropsicologica*: Estaría centrada en las funciones superiores del ser humano, abarcando procesos atencionales y cognitivos, como la evaluación y clasificación de estímulos, así como el tiempo central de proceso, traduciéndose en deterioro de tests neuropsicológicos atencionales, tareas de doble seguimiento, alteración de los RTs y potenciales evocados de larga latencia, etc. Su base fisiopatológica se centraría en la afectación de los sistemas neuroanatómicos centrales encargados del mantenimiento de estas funciones como son el lóbulo frontal y sus

conexiones con los ganglios basales y lóbulos parietales fundamentalmente, así como con el SRAA. Esta fatiga sería independiente de la depresión, y no estaría tan relacionada con la actividad motora como las dos anteriores. Las escalas FSS y VAS, son , hoy por hoy, un método adecuado de cuantificar esta fatiga, que neurofarmacológicamente, parece que responde al amantadine y a otros agentes catecolaminérgicos centrales ( memantina y pemolina), en base a la mejoría de la neurotransmisión en los sistemas neuranatómicos mencionados antes.

Está por ver hasta que punto se relacionan estos tres tipos de fatiga entre sí, en especial la fatigabilidad que hemos llamado neuromuscular y la premotora (trabajos de disminución de fuerza muscular en tests de dinamómetro en la EP (Wilson y Schwabb, 1959), fatigabilidad supranuclear en motilidad ocular en ELA (Leveille, 1982) y la premotora y neuropsicológica (también afectación en la EP de RTs y P300 (Velasco y Velasco,1973; Casell et al., 1973; Potvin y Tourtellote, 1975; Flowers, 1976; Evarts et al.,1979; Hansch et al. 1992), aunque parece que, en la ELA, la fatigabilidad descrita es la del primer tipo (la neuromuscular), y, por tanto, no responde al amantadine, ni las escalas FSS o VAS son la manera más adecuada de evaluarla. En la EM, si bien hay datos de presentación de

fatigabilidad de tipo neuromuscular ( Patten et al., 1972; Achari et al, 1976; Murray, 1984; Colombo, 1993 ), casi todas las referencias de la literatura apuntan a una fatiga de tipo más bien neuropsicológico ( Edwards, 1986; Krupp et al., 1988; Cohen y Fisher, 1989), y por tanto, las escalas VAS y FSS son las más adecuadas, hoy en día para cuantificarla. En ella se encuentra una respuesta positiva a la terapia con amantadine. Por último, en la EP, si bien es típica la fatigabilidad premotora, también presenta fatiga de tipo neuropsicológico, que algunos autores han denominado "exhaustación parkinsoniana" para diferenciarlo de la anterior; el hecho es que, en las escalas para evaluar la fatiga neuropsicológica, los pacientes con EP demuestran una espectacular respuesta al amantadine, en un grado que no se puede explicar por la mejoría que, lógicamente produce esta medicación en la proia EP globalmente. ¿Qué relación hay entre la fatiga premotora y la neuropsicológica? ¿evalúan también las escalas FSS y VAS la fatiga premotora?. Para contestar todas estas preguntas harán falta más trabajos, centrados en tests para evaluar la fatiga premotora con apoyo de laboratorio (RTs, P300s, etc.), y es en este campo donde pensamos que el futuro de la investigación en este tema tan apasionante como frecuentemente olvidado, pero que produce importante deterioro funcional, como es la fatiga en los pacientes que padecen enfermedades neurológicas.

# **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1.- Probablemente, "fatiga" como fenómeno clínico subjetivo denota tres tipos de síntomas ocasionados a distintos niveles: neuromuscular, premotores, y neuropsicológicos. Mientras que los dos primeros se relacionan con la esfera motora, el tercero involucra la atención y funciones cognitivas.

2.- Las escalas de Krupp ( VAS y FSS) son un método fiable para cuantificar la fatiga neuropsicológica, dudosamente la premotora, y no servirían para la cuantificación de la fatiga neuromuscular.

3.- Es posible que la fatiga neuropsicológica esté relacionada con los niveles atencionales del individuo.

4.- La fatiga premotora estaría relacionada con la energización mantenida de los programas motores aprendidos por el área motora suplementaria.

5.-La fatiga neuromuscular se relaciona con alteraciones en la conducción del estímulo neural a nivel de la unidad motora, bien a nivel del nervio periférico, del músculo esquelético o de la placa motora.

6.- En la fatiga de la enfermedad de Parkinson se combina rasgos de fatigabilidad premotora y neuropsicológica.

7.- En la fatiga de la esclerosis múltiple, también se combinan rasgos de fatigabilidad neuropsicológica y premotora, pero con predominio de los primeros.

8.- La fatiga de la ELA es de tipo neuromuscular de una forma casi exclusiva.

9.- La existencia de fatiga en enfermedades neurológicas centrales (neuropsicológica o premotora), no se relaciona con depresión, siendo ambos síntomas (fatiga y depresión) totalmente independientes.

10.- No existe relación estricta entre la gravedad de la fatiga y la cuantía de los déficits motores sean causados estos por patología de los ganglios basales, sustancia blanca central o de la motoneurona espinal.

11.- Tampoco existe ninguna relación entre fatigabilidad neuropsicológica y neuromuscular.

12.- El amantadine , en base a su efecto catecolaminérgico central, mejora la fatiga neuropsicológica, y modifica favorablemente en las escalas de fatiga en dos entidades estudiadas (enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple). No tiene ningún efecto sobre estas escalas aplicadas en esclerosis lateral amiotrófica, que presenta una fatiga estrictamente neuromuscular.

13.- En la enfermedad de Parkinson ,el amantadine mejora la fatiga en un grado que no puede ser explicado por modificaciones motoras medidas por la escala UPDRS.

14.- En la esclerosis múltiple, el amantadine no modifica la afectación funcional causada por la enfermedad, tal como es medida por la escala de Kurtzke. Sin embargo, sí mejora la fatiga que se puede presentar. En este sentido parece ser más sensible la escala FSS de Krupp que la escala VAS para medir estos cambios.

# **BIBLIOGRAFIA**



**BIBLIOGRAFIA**

Achhari A.N., Trontelj J.V., Campos R. J. Multiple Sclerosis and Myasthenia Gravis: A case report with single fiber EMG Neurology, 26: 544-546, 1976.

Amalric M., Koob G.F.. Depletion of Dopamine in the caudate nucleus but not in nucleus accumbens impairs reaction time performance in rats. J. Neurosci. 7: 2129-2134. 1987.

Aminoff M.J. Layzer R.B., Satya-Murti S.. The declining clinical response of muscle to repetitive nerve stimulation in myotonia. Neurology, 27: 812-816. 1977.

Appenzeller O., Standefer J., Apenzeller J. Neurology of endurance training. Neurology; 30: 418. 1980.

Archard L.C., Bowles N.E., Behan P.O., Bell E.J., Doyle D. Postviral fatigue syndrome persistence of enterovirus RNA in muscle and elevated creatin Kinase. J. Roy. Soc. Med. 81: 211-222. 1980.

Baginsky D.G. A case of peripheral neuropathy displaying myasthenic EMG patterns. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol; 25: 397. 1968.

Baker S.J.; Maurissen J.P.; Chrzan G.J. Simple reaction time and movement time in human volunteers. *Percept. Motor Skills*; 63: 767-774. 1986.

Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J , Erbaugh Y. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatric*. 4: 53-63, 1961.

Behan P.O., Behan W., Bell J.P. The postviral Fatigue Syndrome: an analysis of the findings in 50 cases. *J. Infect.* 10: 211-222. 1985.

Bell E.J., Mc Cartney R.A., Riding M.H. Coxsackie B viruses and Myalgic encephalomyelitis. *J. Roy. Soc. Med.* 81: 329-331. 1988.

Benton A.L., Blackburn H.L. Practice effects in reaction time tasks in brain injured patients. *J. Ann. Soc. Psychol.* 54:109-113. 1957.

Bernstein L., Antel J. Motor neuron disease: Decremental responses to repetitive nerve stimulation. *Neurology*; 25: 317-321. 1975.

Bjornskov E.K., Dekker N.D., Norris H.: Endplate morphology in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.*;32: 711-712. 1975.

Strubb D.L., Black K.W.: The mental status examination in neurology. F.A. Davis Company, 2<sup>a</sup> ed, Philadelphia, 1987.

Botez T., Botez M.I., Parent C. et al.: Etude preliminaire evaluant l'effet a court terme de l'amantadine et du l-tryptophane associé au carbidopa dans le traitement des ataxies spinocerebelleuses. *Medecine/sciences*; 46A: suppl 1. 1988.

Botez M.I., Young S.N., Botez T. et al.: Treatment of Fiedreich's ataxia with amantadine: *Neurology*; 39: 749-756. 1989.

Botez M.I., Young S.N., Botez T., Pedraza O.L.: Treatment of heredo-degenerative ataxias with amantadine hydrochloride. *Can.J. Neurolo. Sci.*; 18:307-311. 1991.

Brickner R.M.: The significance of localized vasoconstrictions in multiple sclerosis. *Res. Publ. Ass. nerv. ment Dis.*; 28: 236-244. 1950.

Calder B.D., Warnock P.J., Mc Cartney R.A., Bell A.J.: Coxackie B viruses and the postviral syndrome: a prospective study in general practice. *J. R. Coll. Gen. Prat*; 37:11-14. 1987.

Caliguri M., Murray C., Buchwald C.: Phenotypic and functional

deficiency of natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome. *J. Immunol.*; 139: 3306-3313. 1987.

The Canadian Research Group: A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.*; 14: 273-278. 1987.

Cardenas D.D., Jutner N.G. The problem of fatigue in dialysis patients. *Nephron*; 30:336-340. 1982

Carpenter S.: Proximal axonal enlargement in motor neuron disease. *Neurology*; 18: 841-851. 1968.

Carr D.B., Bullen B.A., Skrinar G.S. et al.: Physical conditioning facilitates the exercise-induced secretion of betaendorphin and betalipotropin in women. *N. Eng. J. Med.*; 305: 560-563. 1981.

Carrasco de la Peña J.L.: Correlación de variables cuantitativas. En "El método estadístico en la investigación biomédica". Ed. Oggi. Madrid, pg 175-188, 1982.

Carrasco de la Peña J.L.: Homogeneidad de un conjunto de muestras: análisis de la varianza para dos factores. En "el método estadístico en la investigación biomédica". Ed. Oggi, Madrid, pgs: 249-255. 1982.

Carrasco de la Peña J.L.: Homogeneidad de un conjunto de muestras en "El método estadístico en la investigación biomédica". Ed. Oggi, Madrid. pgs. 155-166. 1982

Carrasco de la Peña, J.L.: Asociación de caracteres cualitativos. En "El método estadístico en la investigación biomédica". Ed. Oggi. Madrid. pgs. 167-174. 1982.

Cassell K.; Shaw K., Stern G.: A computerized tracking technique for the assessment of parkinsonian motor disabilities. *Brain*; 96: 815-826. 1973.

Cherrington N., Ryan D.W.: Botulism and guanidine. *N. Engl. J. Med.* 278: 931-933. 1968.

Cherrington N., Ryan D.W.: Treatment of Botulism with guanidine. *N. Engl. J. Med.* 282: 195-197. 1970.

Chiba S., Ito M., Matsumoto H.: Amantadine treatment for refractory pain and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.*; 19: 309. 1992.

Cohen R.A., Fisher M.: Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch. Neurol.*; 46: 676-680. 1989.

Colombo B., Bassi L., Tesio L., Rossi P., Bianchi E., Galardi G., Cormi G.: Muscle fatigue support subjective fatigue complains by patients affected by multiple sclerosis. Poster XIX Congress of movement disorder society. Spoleto (Italia). 1993.

Critchley P.H.S., Malcolm G.P., Malcolm M.E., Gibb W.R., Arendt J., Parkes J.D.: Fatigue and melatonin in parkinson's disease J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.; 54(1): 91-92. 1991.

Cummings J.L.: Subcortical dementia: neuropsychology, neuropsychiatry and pathophysiology. British J. of Psychiatry; 149: 682-697. 1986.

Cummings J.L., Benson D.F.: Subcortical dementia: Review of and emerging concept. Arch. Neurol; 41: 874-879. 1984.

Davis F.A., Jacobson S.: Altered thermal sensitivity in injured and demyelinated nerve: A possible model of temperature effects in multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. psychiatre.; 34: 551-561. 1971.

Delio D.A., Fiori M.G., Loundes H.E.: Motor unit function during evolution of proximal axonal swellings. J. Neurol. Sci.; 109: 30-40. 1992.

Denicoff K.D., Rubinow P.R., Papa M.Z., Simpson C., Caseip P., Lotze M.P., Chang A. E., Rossenstein D., Rossenberg S.A.: The neuropsychiatric effects of treatment with interleukin-2 and linphokine-activated killer cells. *Ann. of Int. Med.*; 107: 293-300. 1987.

Denis E.H., Norris F.H.: Amyotrophic lateral sclerosis: impairment of neuromuscular transmission. *Arch. Neurol.*; 36: 202-205. 1979.

Desmedt J.D.: Observations sur la reaction myotonique en stimulous detection. *Rev. Neurol.*; 110: 324-326.1964.

Dinarello C. A.: Interleukin I. *Dig. Dis. Sci.*; 33: 25-35. 1988.

Donchin E.: Surprise!... Surprise?. *Psychophysiology*; 18: 493-533. 1981.

Duncan-Johnson C.C.; Donchin E.: The P-300 component of the event related brain ptential as an index of information processing. *Biol. Psychol.*; 14: 1-52. 1982.

Dunn M.G.: Post-polio fatigue treated with amantadine. *Arch. Neurol.*; 48: 570. 1991.

Eaton L.M., Lambert E.H.: Electromyography and electrical stimulation of nerve in diseases of the motor unit: observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. JAMA 163: 1117-1124. 1957.

Edmund J., Fog T.: Visual and motor instability in multiple sclerosis. Arch. Neurol. Psychiatr.; 73: 316-322. 1955.

Edwards R.H.T.: Central versus peripheral mechanisms of fatigue in exercise. Muscle Nerve; 9: 39-53. 1986.

Elmqvist D., Lambert E.H.: Detailed analyses of the neuromuscular function in a patient with the myasthenic syndrome sometimes associated with bronchogenic carcinoma. Mayo Clin. Proc.. 43: 689-691. 1968.

Evarts E.V., Teräväinen H., Beuchert D.E., Calne D.B.: Pathophysiology of motor performance in Parkinson's disease. En Dopaminergic ergot derivatives and motor functions. Editado por Fuxe y Calne. London: Pergamon. pgs.: 45-91. 1979.

Evarts E.V., Teräväinen H., Calne D.B.: Reaction time in Parkinson's disease . Brain; 104: 167-186. 1981.

Fahn S., Elton R.L. and members of the UPDRS development



comittee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. En " Recent developements in Parkinson's Disease", vol. 2. Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B., Goldstein M. eds. Florham Park, N.Y.; McMillan Health Care Information. Pg.: 153-164. 1987.

Fishbein W. N.: Lactate transporter defect: a new disease of muscle. Science 1986; 234: 1254-1256. 1986.

Flowers k.A. : Visual closed loop and open loop characteristic of voluntary movement in patients with parkinsonism and intention tremor. Brain; 99: 269-310. 1976.

Folstein M.F., Folstein S.E., Mc Hugh P.R.: Minimental State: a practical method for grading the cognitive state of patientes for the clinician. J. Psychiatr. Res.12: 189-198. 1975.

Freal J.E., Kraft G. H., Coryell J.K.: Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. Arch. Phys. Med. Rehabil.; 65: 135-138. 1984.

Freedman M., Oscar-Berman M.: Selective deficits in retarded responses in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. Arch. Neurol; 43: 886-890. 1986.

Friedman J., Friedman H.: Fatigue in Parkinson's disease Neurology 43: 2016-2018. 1993

Genazzani A.R., Petraglia F, Nappi G. et al.: Endorphins in peripheral plasma: origin and influencing factors. En Muller EE, Genzzani AR (eds): Central and Peripheral Endorphins: Basic and clinical aspects. New York, Raven Press, pgs 89-97. 1984.

Giedke H, Thier P., Bolza J.: The relationship between P3 latency and reaction time in depression. Biol Psychology; 13: 31-49. 1981.

Giesser B.: Multiple sclerosis: current concepts in management. Drugs ; 29: 88-95. 1985.

Goeders N.E., Smith J.E.: Cortical dopaminergic involvement in cocaine reinforcement. Science; 221: 773-775. 1983.

Goodin D.S., Squires K.C., Starr A.: Long latency event related components of the auditory evoked potentials in dementia. Brain; 101:635-648.1978.

Greenberg S.J., Morcan C., Hurwit B.J., Waldman T.A., Nelson D.L.:High levels of soluble rIL-2 in multiple sclerosis. N. Eng. J. Med.;13:1019-1020. 1988.

Guthrie T.C.: Visual and motor changes in patients with multiple sclerosis: a result of induced changes in enviromental temperature. Arch. Neurol. Psychiatr; 65: 437-451. 1951.

Hansch E.C., Syndulko K., Cohen S.N., Goldberg Z.I., Potvin A.R., Tourtellote W.W.: Cognition in Parkinson's disease: an event related potential perspective. *Ann. Neurol*; 11: 599-607. 1982.

Hamser K.S., Benton A.L.: The reliability of reaction time determinations. *Cortex*; 3: 306-310. 1977.

Harvey A.M., Masland R.L.: A method for the study of neuromuscular transmission in human subjects. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*; 68: 81-93; 1940

Harvey A.M.; Masland R.L.: The electromyogram in Myasthenia gravis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*; 69: 1-13. 1941.

Heilman K.M., Bowers D., Watson R.T., Greer M.: Reaction times in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 33: 139-140. 1976.

Hellings J.A., Galtney G.R.: A trigger for Tourette's syndrome. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatr.* 31:2:371-372. 1992.

Hernandez-Peón R.: Neuropsychology of attention. En Vinken P.J., Bruyn A.W. (eds.): *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam, North Holland Publishing Company; vol 3: 155-186. 1969.

Hirano A., Kurland L.P., Sayre G.P.: Familial amyotrophic

lateral sclerosis. Arch. Neurol..162: 232. 1967.

Hoehn M.M., Yahr M.D.. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. Neurology 17: 427-442. 1967

Holmes G.P., Kaplan J.E., Gantaz N.M. et al.: Chronic fatigue syndrome: a working case definition. Ann. Intern. Med.; 108: 387-389. 1988.

Huszkak J., Szecheny F.: The disturbance of the metabolism of keto-bodies in multiple sclerosis. Brain; 82: 427-436. 1959.

Iivainen M., Laansonen R., Niemi M.L., Färkkilä M., Bergström L., Mattson K., Niiranen A., Cantell K.: Memory and psychomotor impairment following high-dose interferon treatment in amyotrophic lateral sclerosis. Arch. Neurol. Scand.; 72: 475-480. 1985.

Jennekens-Schinkele A., Sanders E.A., Lanser J.B., Van der Velde E.A.: Reaction time in ambulant multiple sclerosis patients. Part I: Influence of prolonged cognitive effort. J. Neurol. Sci.; 85:173-176. 1988.

Jensen A.R., Munro E.: Reaction time, movement time and intelligence. Intelligence ; 3: 121-126. 1979.

Joffe R.T., Lippert G.P., Gray T.A., et al.: Mood disorder and multiple sclerosis. Arch. Neurol.;44: 376-378. 1987.

Johnson R.E., Pfefferbaum A., Kopell B.S.: Latency predicts recognition performance. Psychophysiol.;22: 497-507. 1985.

Johnson R. Jr.: The amplitude of the P300 component of the event related potentials: review and synthesis. Adv. Psychophysiol.; 3:69-117. 1988.

Kreuger J.M., Walter J., Dinarello C.A., Wolff S.M., Chedid L.: Sleep-promting effects of the endogenous pyrogen (interleukin-1).Ann. J. Physiol.; 246: 994-999. 1984.

Koller W.C.: Initiating treatment of parkison's disease. Neurology; 42 (suppl. 1):33-38. 1992.

Kornhuber J., Bormann J.; Hubers M., Rusche K., Riderer P.: Effects of the 1-amino-adamantanes at the MK-801-binding site of the NMDA receptor gated ion channel: a human postmortem brain study. Eur. J. Pharmaco; 25:206(4): 297-300.1991.

Krupp L.B., Alvarez L.A., La Rocca N.G., Scheinberg L.C.: Fatigue in multiple sclerosis. Arch. Neurol. ; 45: 435-437. 1988.

Krupp L.B., La Rocca N.G., Muir-Nash J., Steinberg A.D.: The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erithematosus. Arch. Neurol. ; 46: 1121-1123. 1989.

Krupp L.B., Coyle P.K., Cross A.H., Dennit G., Friedman R.: amelioration of fatigue with pemoline in patients with multiple sclerosis. Ann. of Neurol.; 26: 155-156. 1989.

Kurtzke J.F.: on the evaluation of disability of multiple sclerosis. Neurology; 11: 686-694. 1961.

Kutas M., McCartney G., Donchin E.: Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. Science; 197: 792-795. 1977.

Ladurne R.J., Tschinkel M., Flebb H.: Reaction time in cerebrovascular disease. Arch. Gerontol. Geriat. ; 4; 373-379. 1985.

Lee G., Rao S.M., Aubin-Faubert P.S., Glatt S.L.: Correlates of fatigue in multiple sclerosis. Ann. Neurol; 22:135. 1987.

Leveille a., Kiernan J., Goodwin J.A., Antel J.: Eye movements in amyotrophic lateral sclerosis. Arch. Neurol ; 39: 684-686.

1982.

Levit R.A., Sutton S., Zubin J.: Evoked Potential correlates of information processing in psychiatric patients. Psychol. Med.; 3: 487-494. 1973.

Manu P., Lane T.J., Mathelos D.A.: The frequency of the chronic fatigue syndrome in patients with symptoms of persistent fatigue. Ann. Intern. Med.; 109: 534-556. 1988.

Marsden C.D., Parkes J.D., Quinn N.: Fatigue and neurasthenie in Fluctuations of disability in Parkinson's disease. Clinical aspects. Chapter 7 in Neurology 2: Movement Disorders. Butterworths eds. pag 100-102. 1982.

Massioui E. and Leserve N.: Attention impairment and psychomotor retardation in depressed patients: an event related study. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 70: 46-55. 1988.

Martin A., Luna J.D. Estadística descriptiva. Capitulo II en "Bioestadística para las ciencias de la salud". Ed. Norma. Madrid pgs.: 11-43. 1990.

Martin a., Luna J.D.: Tests de homogeneidad de dos muestras. Capitulo VIII en "Bioestadística para las ciencias de la salud". Ed. Norma. Madrid pgs.: 235-296. 1990.

Mayeux R., Stern Y., Rossen J., Leventhal J.: Depression intellectual impairment and parkinson disease. *Neurology*; 31: 645-650. 1981.

Mc Cartney R.A., Banatvala J.E., Bell E.J.: Routine use of mu-antibody-capture ELISA for the serological diagnosis of Coxackie B virus infections. *J. Med. Virol.*; 19: 205-212. 1986.

Mc Namara P., Durso R.: Resersible pathologic jealousey (Othello syndrome) associated with amantadine. *J. Geriatr. Psychiatry-Neur.*; 4(3) pag. 157-159. 1991.

Mc Quillen M.D., Cantor H.E., O'Rourke J.M.: Myasthenic syndrome associated with antibiotics. *Arch. Neurol.* 18: 402-415. 1968.

Miglietta O.: Myasthenia-like responses in patients with neuropathy . *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 27: 713. 1969.

Milner A. D.: Chronometric analysis in neuropsychology. *Neuropsychologia*; 24: 115-128. 1986.

Morgan M.Y.: The treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology*; 38(1):377-387. 1991.



Mulder D.W., Lambert E.H., Eaton L.M.: Myasthenic symptoms in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* : 9:627. 1959.

Murray T.J.: Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J. Neurol. Sci.* 12: 251-254. 1985.

Murray T.J.: The treatment of fatigue in MS. *Neurology* 34 (suppl 1); pag 139. 1984.

Nelson D.A., Jeffreys W.H. , Mc Dowell T.: Effects of induced hiperthermia on patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 22: 113-116. 1958.

Newton M.R., Barrett G., Callanan M.M., Towell A.D.: \_Cognitive event related potentials in multiple sclerosis. *Brain*; 112: 1637-1660. 1989.

Norris F.H. : Neuromuscular transmision in Thyroid disease. *Ann Intern. Med.*; 64: 81-86. 1966.

Norris F.H., Panner B.J.: Hypothyroid meyopathy. *Arch. Neurol*; 14: 574-589. 1966.

Norris F.H., Calanchini P.R., Fallat R.I., Panchari S., Jewett B.: The administration of guanidine in Amyotrophic Lateral

Sclerosis. *Neurology*; 24: 721-728. 1974.

Otsuka H., Endo M.: The effect of guanidine on neuromuscular transmission. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 128: 273-282.

Patten B.M., Hart A., Lovelace T.: Multiple Sclerosis associated with defects in neuromuscular transmission. *J. Neurol. Neurosurg. and Psychiatr.*; 35: 385-394. 1972.

Patterson J.U., Michalewski H.J., Starr A.: Latency variability of the components of auditory event related potentials to infrequent stimuli in aging, Alzheimer-type dementia and depression. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*; 71: 450-60. 1988.

Peterson D.C., Saad, J., Nigro M.A.: The treatment of Friederich's ataxia with Amantadine hydrochloride. *Neurology*; 38: 1478-1480. 1988.

Pfefferbaum A., Ford J.M., Wenegrat B.G., Roth W.T., Kopell B.S.: Clinical application of the P3 component of event related potentials: I: normal aging. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*; 59: 85-103. 1984.

Pfefferbaum A., Ford J.M., Wenegrat B.G., Roth W.T., Kopell B.S.: Clinical application of the P3 component of event related

potentials:II: Dementia, depression and shizophrenia. Electroenceph. Clin. Neurophysiol.; 59: 104-124. 1984.

Pfefferbaum A., Horvath T.B., Roth W.T., Kopell B.S.: Age related changes in auditory event-related potentials. Electroencephalograph. Clin. Neurophysiol.; 47: 637-647. 1979.

Pfefferbaum A.:P3 Latency and amplitude abnormalities in mental disorders. In Mc Callum WC, Zapelli R., Denoth F. eds. Cerebral psychophysiology: studies in event related potentials (EEG suppl 38). Amsterdam Elsevier. 1986.

Plant G.S.: Effectiveness of amantadine in reducing relapses in multiple sclerosis. J.R. Soc. Med.; 80: 91-93. 1987.

Polich J.: Bifurcated P300 peaks: P3a and P3b revisited?. J. Clin. Neurophysiol; 5: 287-295. 1988.

Potvin A.R., Tourtelotte W.W.: The neurological examination: advancements in its quantitation. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.; 56: 425-437. 1975.

Pratt H., Michaelwski H.J., Barret G., Starr A.: Brain potentials in a memory scanning task I: modality and task effects on potentials to the probes. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 72: 407-421. 1989.

Prasher D., Smith A., Findley L.: Sensory and cognitive event-related potentials in myalgic encephalomyelitis. *J. Neurol. Neurosurg. and Psychiatr.*; 53:247-253. 1990.

Pratt H., Michaelowski M.J, Patterson J.V., Starr A.: Brain potentials in a memory scanning task III: potentials to the items being memorized. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 73: 41-51. 1989.

Rabins P.V., Brooks B.R., O'Donnell P. et al.: Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. *Brain*; 109: 585-587. 1986.

Rausch W.D., Schallaver E., Chan W.W., Riederer P., Weiser M.: Effects of l-deprenyl and amantadine in an MPTP-model of parkinsonism. *J. Neurol. Transm. Suppl.*; 32: 269-275. 1990.

Rinne J.O., Rummukainen J., Paljarvi L., Rinne V.K.: Dementia in Parkinson's Disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Ann. Neurol*; 26:47-50. 1989.

Rosenberg G.A., Appenzeller O.: Amantadine, fatigue and multiple sclerosis. *Arch. Neurol*; 45: 1104-1106. 1988.

Rosse R.B.,: Fatigue in multiple sclerosis (letter to the

editor). Arch. Neurol, vol 46; 89: 841-842. 1989.

Roth W.T., Kopell B.S., Tinklenberg J.R., Darley C.F., Vesecki T.B.: The contingent negative variation during a memory retrieval task. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.; 2: 420-433. 1975.

Roth W.T., Pfefferbaum A., Kelly A.F., Berger P.A., Kopell B.S.: Auditory event-related potentials in schizophrenia and depression. Psychiat. Res; 4: 199-212. 1981.

Ruchkin D.S., Johnson R. J., Canoune H., Ritter W.: Short-term memory storage and retention an event-related brain potential study. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 76: 419-439. 1990.

Rudick R.A., Barna B.P.: Serum interleucin 2 and soluble interleucin 2 receptor in patients with multiple sclerosis who are experiencing severe fatigue (letter). Arch. Neurol., 47: 254. 1990.

Sainton D., Schulmman C., : Le parkinsonisme variable dans l'encephalite epidemique: parkinsonisme de fatigue et crisis parkinsonienes. Rev. Neurol.; 18: 643-662. 1921.

Sakkas P., Davis J.M., Janicak P.G.: Drug treatment of the

neuroleptic malignant syndrome. *Psychofarmacol. Bull.* 27(3): 381-384. 1991.

Sandroni P., Walker C., Starr A.: Fatigue in patients with multiple sclerosis motor pathway conduction and event-related potentials. *Arch. Neurol.* 49: 517-524. 1992.

Sawaguchi T.: Catecholamine sensitivities of neurons related to visual reaction time task in the monkey prefrontal cortex. *J. Neurophysiol.* 58: 1100-1122. 1987.

Schwabb M.S., England A.C., Peterson E.: Akinesia in Parkinson's disease. *Neurology*: 9:65-72. 1959.

Schwabb R.S., Chafetz M.E., Walker S.: Control of two simultaneous voluntary motor acts in normals and in parkinsonism. *AMA Archives of Neurology and Psychiatry*; 72: 591-598. 1954.

Simons D. J.: A note on the effect of heat and of cold upon certain symptoms of multiple sclerosis. *Bull Neurol. Inst. N.Y.*; 6: 385-386. 1937.

Simpson J.A.: Disorders of neuromuscular transmissia. *Proc. R. Soc. Med.*; 59: 993-998. 1966.

Simpson J.A.: Myasthenia gravis: a new hypothesis. Scott. Med. J. 5: 419-436.

Squires N.K., Squires K.C., Hylliard S.A.: Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in men. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.; 38: 387-401. 1975.

Stange K.C., Little D.W., Blatnik B.: Adverse reactions to amantadine prophylaxis of influenza in a retirement home . J. Ann. Geriatr. Soc.; 39(7): 700-705. Jul 1991.

Starr A., Caramia M., Zarola F., Rossini P.M.: Enhancement of motor cortical excitability in humans by non invasive electrical stimulation appears prior to voluntary movement. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.; 70: 26-32. 1988.

Starr A.: Sensory evoked potentials in clinical disorders of the neuronal systems. Annu. Rev. Neurosci.; 1: 103-127.1978.

Sternberg S.: Memory-scanning mental processes revealed by reaction-time experiments. Ann Sci. 57: 421-457. 1969.

Stoof J.C., Booij J., Drukarch B., Wolteps E.C.: The antiparkinsonian drug amantadine inhibits the n-metyl-D-aspartic-and evoked release of acetylcholine from rat

neostriatum in a non competitive way. Eur. J. Pharmacol.; 213(3): 439-443. 1992.

Stoof J.C., Booij J., Drukarch B.: Amantadine as N- methyl-D- aspartic and receptor antagonist: new possibilities for therapeutic applications? Clin. Neurol. Neurosurg.; 94 suppl: 4-6. 1992.

Straus S.E., Tosato G., Armstrong G.: Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infection. Ann Intern. Med. 102: 7-16. 1985.

Suci G.J., Davidoff M.D., Surwillo.: Reaction time as a function of stimulus information and age. Journal of experimental psychology; 60: 240-244. 1960.

Syndulko K., Hansch E.C., Cohen S.N., Pearce J. W., Goldberg Z., Montan B., Tourtellotte W.W., Potvin A. R.: Long latency event-related potentials in normal ageing and dementia. In Courjon I, Mangniere F., Revol M. Clinical Application of evoked Potentials in Neurology. New York, Raven; pag: 279-285. 1982.

Tennant F.S., Sagherian A.A.:. Double-blind comparison of amantadine and bromocriptine for ambulatory withdrawal from cocaine dependence. Arch. Intern. Med.; 147: 109-112. 1987.



Teuting P., Levit R.A.: Long-term changes of event related potentials in normals, depressives and schizophrenics. M. Desmedt J.E. ed. Cognitive components in cerebral event-related potentials and selective attention. *Preg. Clin. Neurophysiol.* vol 6. Basal Karper. 265-279. 1979.

Trotter J.L., Clifford D.B., Anderson C.B., Van der Vem R.C., Hicks B.C.: Elevated serum IL-2 in Chronic Progressive Multiple Sclerosis. *New England J. Med.* 1206. 5, 1988.

Van Hilten J.J., Hoogland G., Van der Velde E.A., Middlekoop H. A. M., Kerkhof G.A., Roos R.A.C. Diurnal effects of motor activity and fatigue in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 56: 874-877. 1993.

Varon J., Jacobs M.B.: Treating the progressive stages of parkinson's disease. *Postgrad. Med.*; 90(1): 63-66.1990.

Velasco F., Velasco M.: A quantitative evaluation of the effects of l-dopa on Parkinson's disease. *Neuropharmacology* 12:89-99. 1975.

Vernon P.A.: Speed of information processing and general intelligence. *Intelligence*; 7: 53-70. 1983.

Vernon P.A.: Reaction time and intelligence in the mentally retarded. *Intelligence*; 5: 345-355. 1981.

Vemleger R., Cohen R.: Effects of certainty, modality shift and guess outcome on evoked potentials and reaction times in chronic schizophrenics. *Psychol. Med.* 8: 81-93. 1978.

Visser S.L., De Rijke W.: Comparison on the EMG in normal test subjects, hemiparetic patients and parkinson patientes; with special reference to changes in response to fatigue. *Europ. Neurol*; 11: 97-107. 1974.

Von Vogtlander P., Modre K.: Dopamine release from the brains in vivo by amantadine. *Science*, 174: 408-410. 1970.

Watson C.W.: Effect of lowering of body temperature on the symptoms and signs of multiple sclerosis. *New Eng. J. Med.* 261: 1253-1259. 1959.

Weddington W.W. Jr., Brocon B.S., Maertzen C.A., Hess J.M., Mahaffey J.R., Kolar A.F., Jaffe J.H.: Comparison of amantadine and desipramine combined with psychotherapy for treatment of cocaine dependence. *Ann. J. Drug. Alcohol Abuse*; 17(2): 137-152. June 1991.

Weinshenker B.G., Penman M., Bass B., Ebers, G. C., Rice

G.P.A.: A double blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology* 42: 1468-1471. 1992.

Wessely S., Poell P.: Fatigue syndromes: a comparison of chronic postviral fatigue with neuromuscular and affective disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*; 52: 940-948. 1989.

Wihtlock F.A., Siskind M.M.: Depression as a major symptom of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*; 43: 861-865. 1980.

Wilson P.S., Kasniak A.W., Klawans H.L., Garron D.C.: High speed memory scanning in parkinsonism. *Cortex* 16: 67-72. 1980.

Wohlfart G.: Collateral regeneration from residual motor nerve fibers in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*; 7: 124-134. 1957.

Yela M. El factor espacial en la estructura de la inteligencia técnica. *Rev. Psic. Gral. y Apl.* 88: 609-635, 1967.

Yousef G.E., Bell E.J., Nann G.F. et al: Chronic enteroviruses infections in patients with postviral fatigue syndrome. *Lancet*; i: 146-150. 1988.