

María Seral Moral

# Estudio de la fatiga crónica como factor pronóstico en la esclerosis múltiple

Departamento  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es  
ALARCIA ALEJOS, RAQUEL  
ARA CALLIZO, JOSE RAMON

<http://zaguán.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial –  
SinObraDerivada (by-nc-nd): No se  
permite un uso comercial de la obra  
original ni la generación de obras  
derivadas.

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

## Tesis Doctoral

# ESTUDIO DE LA FATIGA CRÓNICA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Autor

María Seral Moral

Director/es

ALARCIA ALEJOS, RAQUEL  
ARA CALLIZO, JOSE RAMON

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2019





**Universidad**  
Zaragoza

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y  
DERMATOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LA FATIGA CRÓNICA COMO FACTOR  
PRONÓSTICO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Memoria presentada para optar el grado de doctor por

María Seral Moral

Directores

Dr. José Ramón Ara Callizo

Dra. Raquel Alarcia Alejos

Zaragoza, 2018



**D. JOSÉ RAMÓN ARA CALLIZO**, Doctor en Medicina y Cirugía, jefe de servicio de Neurología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza e investigador asociado del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; y

**Dra. RAQUEL ALARCIA ALEJOS**, Doctora en Medicina y Cirugía e investigadora asociada del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

CERTIFICAN:

Que la Memoria de Tesis Doctoral titulada: “**Estudio de la fatiga crónica como factor pronóstico en la Esclerosis Múltiple**”, presentada por Dña. María Seral Moral, ha sido realizada bajo su dirección, en el Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Universidad de Zaragoza y que reúne los requisitos necesarios para ser presentada por su autora para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Zaragoza, 29 de Octubre de 2018

Dr. José Ramón Ara Callizo

Dra. Raquel Alarcia Alejos



A mis padres



## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer, en primer lugar, a mis directores de tesis, al Dr. José Ramón Ara y a la Dra. Raquel Alarcia, por haber hecho posible la realización de este trabajo, por vuestra disponibilidad y paciencia y por ayudarme a crecer tanto profesional como personalmente.

Quiero dar las gracias, a todos los que formais parte de la Unidad de Enfermedades Desmielinizantes del HUMS, en especial a mi compañera Berta Sebastián, es vuestro trabajo diario el que ha permitido realizar este trabajo, todo el éxito es vuestro.

A mi familia oscense, en estos momentos de despedidas, sólo tengo palabras de agradecimiento por todos los consejos y el apoyo recibido.

Quiero agradecer también, a la Dra. María Bestué, ¡que virtud la tuya la de sacar lo mejor de cada uno! y a Natalia Hernando, por compartir tantos momentos, por escucharme y por estar ahí ... es un placer rodearse de personas como vosotras.

Quiero también dar las gracias a mis amigas del colegio y a Lucía y Javier, por tantos ánimos transmitidos y por participar de mis alegrías y penas como vuestras, sois gente maravillosa.

A mis padres, ¡que capacidad de sacrificio la vuestra!, durante toda nuestra vida habéis hecho fácil lo difícil. Todo lo que soy y lo que he conseguido os lo debo a vosotros.

A mi hermana, que bien elegiste nuestro camino en la vida, gracias por haberme acompañado en cada uno de mis éxitos y fracasos, siempre dispuesta, siempre presente ... gracias de corazón.

Y a David, muchas gracias por tu paciencia infinita, especialmente en estos últimos meses, por animarme y no dejarme caer y sobretodo por estar ahí, en silencio, sacrificando nuestro tiempo ... ahora sí llegó el momento.



# ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>V</b>
<b>1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE .....</b>	<b>1</b>
1.1 INTRODUCCIÓN.....	3
1.2 EPIDEMIOLOGÍA .....	4
1.3 PATOGENIA.....	6
1.4 FACTORES DE RIESGO .....	10
1.4.1 Factores genéticos.....	10
1.4.2 Factores ambientales.....	11
1.5 CLÍNICA.....	13
1.5.1 Formas clínicas.....	13
1.5.2 Síntomas y signos clínicos.....	15
1.6. ESCALAS DE VALORACIÓN.....	17
1.7 PRONÓSTICO .....	19
1.7.1 Conversión a EM .....	19
1.7.2 Progresión y Discapacidad a largo plazo .....	20
1.7.3 Efecto de los tratamientos modificadores y concepto de NEDA.....	23
1.7.4 Esperanza de vida - Mortalidad.....	24
<b>2. FATIGA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE .....</b>	<b>27</b>
2.1 CONCEPTO DE FATIGA .....	29
2.2 FATIGA Y EM.....	31
2.3 FATIGA PRIMARIA.....	33
2.3.1 Influencia del sistema inmune .....	33
2.3.2 Influencia del sistema endocrino .....	34
2.3.3 Daño axonal y alteración de circuitos cerebrales .....	34
2.4 FATIGA SECUNDARIA: COMORBILIDAD Y FACTORES ASOCIADOS.....	37
2.5 ESCALAS DE FATIGA .....	39
2.6 FATIGA Y DETERIORO COGNITIVO .....	41
2.6.1 Deterioro cognitivo en la EM .....	41
2.6.2 Evaluación neuropsicológica en la EM .....	42
2.6.3 Fisiopatología del deterioro cognitivo en la EM .....	44
2.6.4 Fatiga y deterioro cognitivo .....	46
2.7 IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LA FATIGA .....	47
<b>3. EXPERIENCIA PREVIA DEL ESTUDIO DE FATIGA EN PACIENTES CON EM EN NUESTRO CENTRO .....</b>	<b>51</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....</b>	<b>57</b>
4.1 JUSTIFICACIÓN.....	59
4.2 OBJETIVOS .....	61
4.2.1 Objetivo principal .....	61
4.2.2 Objetivos secundarios.....	61

<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>63</b>
5.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....	65
5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	65
5.2.1. Descripción de la muestra.....	65
5.2.2 Criterios de inclusión y exclusión de la valoración inicial (estudio de 1999-2000)..	66
5.2.3 Criterios de inclusión y exclusión del estudio actual.....	66
5.3 VARIABLES DE ESTUDIO.....	68
5.3.1 Variables recogidas en la valoración inicial .....	68
5.3.2 Variables analizadas en el estudio actual.....	69
5.4 ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	76
5.4.1 Entrada y gestión de datos informáticos .....	76
5.4.2 Estadística descriptiva .....	76
5.4.3 Análisis inferencial.....	76
5.5 ASPECTOS ÉTICOS .....	78
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>81</b>
6.1 MUESTRA FINAL DEL ESTUDIO .....	83
6.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.....	84
6.2.1 Descripción de variables sociodemográficas.....	84
6.2.2 Descripción de las variables relacionadas con la EM.....	85
6.2.3 Mortalidad .....	93
6.3 RELACIÓN DE FATIGA CRÓNICA CON VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD EN LA VISITA BASAL .....	94
6.3.1 Relación de fatiga crónica con variables demográficas .....	94
6.3.2. Relación de fatiga crónica con las características clínicas de la EM en la visita basal .....	95
6.3.3. Relación de fatiga crónica con la presencia de depresión en la visita basal .....	96
6.4 RELACIÓN DE FATIGA CRÓNICA Y BROTES A LO LARGO DEL PERÍODO DE OBSERVACIÓN .....	97
6.5 RELACIÓN DE FATIGA Y DISCAPACIDAD .....	100
6.5.1 Relación de fatiga y evolución de EDSS .....	100
6.5.2 Probabilidad de alcanzar EDSS 4.....	103
6.6 SEVERIDAD DE LA PROGRESIÓN DE LA EM.....	108
6.6.1 Relación de fatiga crónica y escala MSSS .....	108
6.6.2 Relación de otras variables relacionadas con la MSSS.....	109
6.6.3 Análisis multivariante para la severidad de la progresión en la evaluación inicial.	110
6.7 RELACIÓN DE FATIGA Y DESARROLLO DE FORMA SECUNDARIAMENTE PROGRESIVA .....	112
6.8 RELACIÓN DE FATIGA CRÓNICA CON EL TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD Y ESTADO DE NEDA .....	114
6.8.1 Relación de fatiga y uso de tratamiento modificador de la enfermedad.....	114
6.8.2 Relación de fatiga y la <i>No evidencia de actividad de la enfermedad</i> .....	117
6.9 RELACIÓN DE FATIGA CRÓNICA Y DETERIORO COGNITIVO .....	121
6.10 OTROS RESULTADOS DE INTERÉS .....	122
6.10.1 Variables demográficas y clínicas relacionadas con el desarrollo de formas secundariamente progresivas .....	122
6.10.2 Efecto del tratamiento modificador de la enfermedad sobre el desarrollo de formas secundariamente progresivas.....	126

<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>129</b>
7.1 ESTUDIO DE FATIGA CRÓNICA COMO FACTOR PRONÓSTICO.....	132
7.1.1 Sobre la definición de fatiga .....	132
7.1.2 Relación de fatiga crónica y brotes.....	133
7.1.3 Relación de fatiga crónica con la discapacidad y curso clínico .....	134
7.1.4 Relación de fatiga con el tratamiento modificador de la enfermedad y NEDA.....	139
7.1.5 Relación de fatiga y desarrollo de deterioro cognitivo.....	142
7.1.6 Implicaciones de la fisiopatología de la fatiga y el curso de la EM.....	143
7.2. OTROS RESULTADOS DE INTERÉS.....	147
7.2.1 Evolución a fenotipo clínico secundariamente progresivo .....	147
7.2.2 Mortalidad .....	149
7.3 LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	151
<b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>155</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>161</b>
<b>RELACIÓN DE TABLAS .....</b>	<b>181</b>
<b>RELACIÓN DE FIGURAS .....</b>	<b>185</b>
<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>187</b>



## RESUMEN

**Introducción:** La fatiga relacionada con la Esclerosis Múltiple (EM) es un síntoma muy prevalente, con frecuencias que oscilan entre el 40-85% y es considerada una de las principales causas de alteración de la calidad de vida de los pacientes, independientemente de la depresión y la discapacidad. Sin embargo, sigue siendo un síntoma mal comprendido, con dificultades para delimitar su definición y para comprender su etiopatogenia. En lo que respecta a ésta última se han propuesto mecanismos primarios que involucran al sistema inmune y a la pérdida de integridad estructural y funcional del sistema nervioso central y mecanismos secundarios, como las alteraciones del sueño, la depresión y las medicaciones asociadas. Uno de los mecanismos citados, el inmunológico, tiene una especial relevancia, tanto para la presencia de fatiga como para la propia evolución de la esclerosis múltiple, por lo que en el presente trabajo tratamos de evaluar la relación entre ambas, dado el nexo patogénico común que parecen compartir.

**Objetivo:** Evaluar si la presencia de fatiga crónica es indicativa de peor pronóstico de la enfermedad a largo plazo.

**Material y Métodos:** 85 pacientes con EM remitente-recurrente fueron evaluados acerca de la presencia o ausencia de fatiga crónica en la visita basal. Tras 17 años de seguimiento se evalúo el grado de discapacidad según la escala EDSS y el desarrollo de forma clínica secundariamente progresiva. Así mismo, se estudió la influencia de la fatiga inicial en el número de brotes y en el mantenimiento del estado de no evidencia de actividad de la enfermedad, así como su relación con la administración de tratamientos modificadores de la enfermedad.

**Resultados:** En nuestro estudio la presencia de fatiga crónica no predijo una mayor probabilidad de desarrollar una forma clínica secundariamente progresiva ni de alcanzar una discapacidad moderada durante el periodo de observación. Sin embargo, los pacientes con fatiga en la visita basal presentaron un mayor número de brotes y mayor pérdida del estado de NEDA, respecto a los pacientes no fatigados. En relación al

tratamiento entre los pacientes con fatiga no se constató un mayor fracaso terapéutico, pero si hubo más retiradas por efectos adversos.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos en nuestro estudio sugieren que la fatiga crónica no está relacionada con la progresión de la EM a largo plazo, sin embargo, sí parece relacionarse con una mayor actividad clínica de la enfermedad en sus fases iniciales.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple; fatiga crónica; pronóstico; discapacidad; progresión.





## **1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE**



# CAPÍTULO 1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

## 1.1 INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa que afecta de forma selectiva al sistema nervioso central. La etiología es desconocida, pero parece ser el resultado de la interacción de determinados factores ambientales que actúan sobre un huésped genéticamente susceptible y dan lugar a una respuesta inmunitaria anormal.

La enfermedad acontece característicamente en el adulto joven, presentando la mayor incidencia entre la tercera y cuarta décadas de la vida. En la distribución por sexos la enfermedad es más frecuente en la mujer con una ratio 2:1 (Multiple Sclerosis International Federation, 2013).

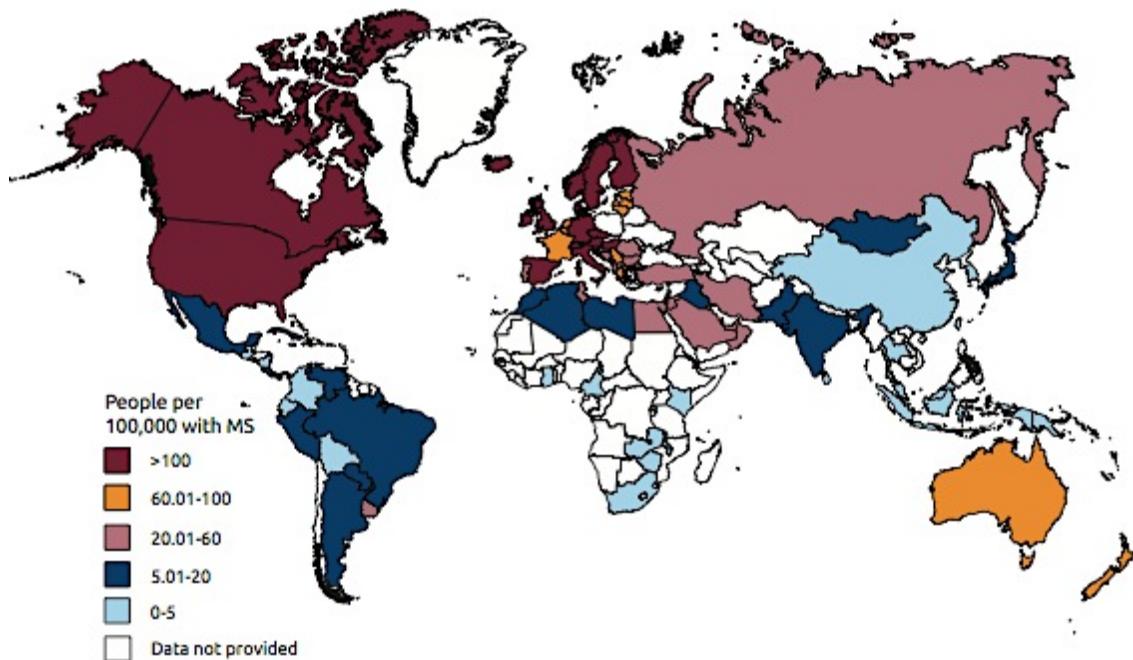
Después de la epilepsia es la enfermedad neurológica grave más frecuente en adultos jóvenes y la principal causa no traumática de discapacidad en este rango de edad.

La enfermedad está asociada con altos costes económicos y sociales, directos e indirectos, y con una peor calidad de vida relacionada con la salud (Campbell y cols., 2014; Fernández y cols., 2017).

## 1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) junto con la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (MSIF) estimaron, en un proyecto desarrollado entre 2005 y 2007, la prevalencia media global mundial en 30 casos por cada 100.000 habitantes. Regionalmente, la prevalencia media estimada era mayor en Estados Unidos de América, Canadá y Europa Central. La incidencia global se estimó en 2,5 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año (con un rango entre 1,1 – 4) (World Health Organization y Multiple Sclerosis International Federation, 2008).

En 2013, la MSIF lleva a cabo una actualización mostrando un incremento en la prevalencia en los últimos años, estimándose en 33 casos por cada 100.000 habitantes (frente a los 30 en 2008), lo que supone aproximadamente 2,3 millones de pacientes afectos de EM en el mundo (MSIF, 2013) (Figura 1.1).



**Figura 1.1. Mapa de prevalencia de la EM. (Tomada de MSIF, 2013).**

Los estudios llevados a cabo en nuestro medio muestran que España presenta una prevalencia entre 42 – 79 casos por cada 100.000 habitantes y una incidencia de 2,25 – 5,3 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año (Casquero y cols., 2001; Hernández, 2002; Modrego y Pina, 2003; Aladro y cols., 2005; Ares y cols., 2007), situando a nuestro país en áreas de riesgo moderado-alto. En la misma línea que a nivel mundial, se observa un incremento en la prevalencia en los estudios realizados recientemente (Ares y cols., 2007; Fernández y cols., 2012; Bártulos y cols., 2015).

### 1.3 PATOGENIA

Pese al avance en el conocimiento de la EM, especialmente en los últimos años, la patogenia de la enfermedad continúa siendo desconocida. Si tradicionalmente, se ha considerado que es el resultado de una respuesta inmunológica anormal en un huésped genéticamente susceptible, las evidencias actuales indican que también existe un mecanismo neurodegenerativo primario subyacente. (Cicarelli y cols., 2014).

Desde el punto de vista de la dis regulación inmune como fenómeno central en el desarrollo de la EM, históricamente se ha enfocado como una enfermedad relacionada mayoritariamente con la participación de linfocitos T.

Uno de los primeros hechos que producen la respuesta inmunológica aberrante parece ser la activación periférica y posterior migración de linfocitos T, autorreactivos frente a la mielina, en lo que es considerado uno de los pasos cruciales y que ocurre en fases tempranas en la patogenia de la enfermedad (Yadav y cols., 2015).

En la pérdida de la tolerancia inmunológica periférica, parece tener un papel importante la célula T reguladora. Ésta ejerce funciones inmunosupresoras sobre los linfocitos CD4+ para evitar su diferenciación en células autorreactivas. Existen diferentes estudios que muestran, que en la EM, existe un funcionamiento errático de las células T reguladoras (Viglietta y cols., 2004, Haas y cols., 2005, Dhaeze y cols., 2015). Otros mecanismos que participan en la pérdida de la tolerancia inmunológica periférica son la presencia de señales coestimuladoras necesarias para la activación de la célula T y la alteración de mecanismos de transcripción y epigenéticos (Gonsette, 2012).

Los linfocitos CD4+ y CD8+ son activados por la alteración de las células reguladoras. A través de mecanismos de mimetismo molecular o por estimulación por superantígenos, estas células activadas adquieren reactividad, tras la interacción con células presentadoras de antígenos, frente a péptidos antigenicos compartidos con la mielina como son la proteína básica de mielina, la glicoproteína de mielina del oligodendrocito o la glicoproteína asociada a la mielina, entre otras (Fernández,

Fernández y Guerrero, 2011). Se produce así la diferenciación a células proinflamatorias Th1 y Th17 reactivas a la mielina. Estas células son capaces de migrar y una vez alcanzada la barrera hemato-encefálica (BHE) establecen uniones mediadas por integrinas de la superficie del leucocito y las moléculas de adhesión (CAMs) de la célula del endotelio vascular (Cicarelli y cols., 2014), que conduce a la liberación de citoquinas (IL-1, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ) y metaloproteasas de matriz que incrementan la expresión de moléculas de adhesión y alteran las uniones celulares, originando la disrupción de la BHE y el paso de las células inflamatorias dentro del SNC. (Yadav y cols., 2015)

Una vez alcanzan el parénquima cerebral estas células reactivas a la mielina son reactivadas a través de microglía, células dendríticas o células B, e inician acciones encefalolitogénicas a través de la liberación de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas (Yadav y cols., 2015). Consecuentemente se produce expansión clonal de células T, reclutamiento de otras células inmunológicas y la activación de macrófagos y microglía desencadenando la reacción inflamatoria (Fernández y cols., 2011). Como consecuencia, se produce desmielinización y daño axonal a través de la producción de citoquinas, liberación de glutamato y producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, que producen disfunción mitocondrial y el consiguiente estrés oxidativo y muerte neuronal (Cicarelli y cols., 2014).

Si bien, tal como se ha descrito, se reconoce a la célula T un papel primordial en el desarrollo de la enfermedad, existe evidencia creciente de la participación de otras células inmunitarias, de forma que, prácticamente cada tipo celular del sistema inmune, humorales y celulares, adaptativo e innato, está involucrado de algún modo en la patogenia de la enfermedad (Constantinescu y Gran, 2014, p. 34).

La participación de la célula B se conoce desde los estudios fisiopatológicos iniciales, dada la presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en una alta proporción de pacientes y siendo uno de los pocos biomarcadores empleados en el diagnóstico de la enfermedad (Pröbstel, Sanderson y Derfuss, 2015). Así mismo, se ha demostrado, en estudios anatomo-patológicos, la presencia de estructuras foliculares en las meninges de pacientes con EM (Maglizzi y cols., 2007).

Clones de células B pueden causar desmielinización a través del depósito de inmunoglobulinas y complemento, patrón que se observa en las lesiones desmielinizantes tipo II (Yadav y cols., 2015), pero además, son capaces de estimular la inflamación a través de la liberación de citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  o la IL-6, capaces de activar los infiltrados de linfocitos T, tal como se ha expuesto anteriormente (Pröbstel y cols., 2015). Además, cabe destacar el éxito de algunos tratamientos dirigidos frente a linfocitos B, como los anti-CD20 y CD19, sugiriendo un papel importante de éstos en el desarrollo de la enfermedad.

La inmunidad innata también es uno de los sistemas implicados. Así, las células dendríticas, macrófagos y microglía participan en la respuesta inflamatoria del SNC. Las células dendríticas tienen un papel importante como células presentadoras de antígenos y además están involucradas en fenómenos de “amplificación epitópica”, por los que la célula T adquiere afinidad por una gama mayor de autoantígenos dentro del SNC (Kaur y cols., 2013). Recientemente, se reconoce un papel cada vez más importante a otro de los componentes de la inmunidad innata, las células natural killer (NK), otorgándole una función reguladora sobre el sistema inmune innato (interacción bidireccional con la célula dendrítica) y sobre la célula T. En presencia de ciertas citoquinas proinflamatorias como IL-2, IL-12 e IL-15, se produce una expansión y activación de células NK capaces de destruir la célula T mediante liberación de enzimas citotóxicas o contacto-dependiente (Gross y cols., 2016) o bien, de polarizar la diferenciación de la célula T naïve a un fenotipo Th2 (cambiando así el perfil de citoquinas liberadas) o inhibiendo la diferenciación a células Th17 (Kaur y cols., 2013). Sin embargo, se le reconoce un doble papel, con acciones deletéreas como su capacidad de lisar células gliales y neuronas por reconocimiento directo o por un mecanismo dependiente de caspasas (Fernández y cols., 2011).

Como se ha comentado al inicio paralelamente a la reacción inflamatoria subyace un proceso degenerativo de daño axonal. Los diferentes estudios en este campo sugieren que la destrucción ocurre por dos vías diferentes. Por un lado, tal como se ha expuesto anteriormente, existe una gran pérdida axonal durante la fase de inflamación/desmielinización, debido a la liberación de mediadores tóxicos, con una

duración de días o semanas. Por otro lado, existe una pérdida de axones en baja cuantía en placas silentes inactivas (Lasman, 2003). Entre los mecanismos que se han implicado en el fenómeno neurodegenerativo y que contribuyen a su amplificación se incluyen la activación crónica de la microglía, la disfunción mitocondrial, fenómenos de degeneración Walleriana o la acumulación de hierro cerebral (Perez-Cerdá, Sánchez-Gómez y Matute, 2016).

## 1.4 FACTORES DE RIESGO

En la génesis de la respuesta inmunitaria anormal que caracteriza la EM se han involucrado diferentes factores genéticos y ambientales que podrían estar implicados en el inicio de la enfermedad. Que factores son necesarios y como una determinada interacción entre ellos produciría la enfermedad son cuestiones todavía por esclarecer (Pierrot-Deseilligny y Souberbielle, 2010).

### 1.4.1 Factores genéticos

Los estudios de epidemiología genética han permitido demostrar la existencia de asociación entre determinados genes y la EM, que explicaría parte de la susceptibilidad a la enfermedad que presentan algunos individuos.

La primera asociación se demostró con genes de la región II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH). El CMH lo conforman un conjunto de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6 que codifican proteínas implicadas en la presentación de antígenos a linfocitos T implicados en la respuesta inmunitaria. Diferentes estudios de casos y controles han demostrado una fuerte asociación entre la EM y el haplotipo DR15 (DRB1\*1501-DQA1\*0102- DQB1\*0602), especialmente en población caucásica. También en estudios basados en familias, se ha reportado esta relación, sugiriendo una etiología común tanto en formas esporádicas como familiares (Schmidt, Williamson y Ashley-Koch, 2007).

Con el avance de la tecnología en los últimos años, los datos obtenidos en estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han demostrado que el sistema inmune juega un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad ya desde el punto de vista genético (Yadav y cols., 2015). Se han detectado más de 100 nuevos loci (fuera de la región II del CMH) con funciones en la regulación inmunitaria implicados en la EM; además, se ha observado que en torno a un tercio de la arquitectura genética de estos pacientes, aparece en individuos que padecen otras enfermedades autoinmunes, como la enfermedad inflamatoria intestinal o la artritis reumatoide. También se ha demostrado

que existe una sobrerrepresentación de genes relacionados con la respuesta inmune, incluyendo algunos relacionados con la activación de las células T-helper, su diferenciación y proliferación (Yadav y cols., 2015; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, 2013).

#### **1.4.2 Factores ambientales**

Se han estudiado múltiples condicionantes ambientales involucrados de algún modo en la génesis de la EM. Entre ellos la hipovitaminosis D, el tabaquismo y ciertas infecciones durante la infancia o adolescencia se han asociado de forma consistente con un mayor riesgo de padecer la enfermedad (Yadav y cols., 2015).

El factor ambiental que más se ha relacionado con la EM son niveles bajos de vitamina D. Ésta, en su forma activa o  $1,25(\text{OH})_2\text{VD}_3$ , posee un efecto inhibitorio sobre la respuesta inmune, tanto en la regulación de la inmunidad adaptativa: inhibiendo la proliferación de células T y células B, la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-2 e IFN- $\gamma$ ) y la toxicidad mediada por células T; como en la inmunidad innata disminuyendo la diferenciación, maduración y capacidad estimulatoria de las células dendríticas en la presentación de antígenos (Sintzel, Rametta y Reder, 2018).

Los niveles en suero de Vitamina D son bajos en la mayoría de los pacientes con EM, incluso desde las etapas iniciales de la enfermedad. Puede ser en parte consecuencia de una baja exposición a la luz del sol que explicaría el gradiente latitudinal de la enfermedad (Pierrot-Deseilligny y Souberbielle, 2010). Pacientes deficientes en Vitamina D podrían ser menos eficientes a la hora de contrarrestar la respuesta inmune proinflamatoria o controlar determinadas infecciones (como por ejemplo la producida por el virus de Epstein-Barr) (Yadav y cols., 2015).

Determinadas infecciones durante la infancia o adolescencia parecen incrementar el riesgo de desarrollar la enfermedad. Entre los diferentes agentes causales propuestos, el más estudiado y firmemente asociado es el virus de Epstein-Barr (VEB). Los pacientes con EM muestran una seropositividad casi universal para el VEB (Pakpoor y cols., 2012) y presentan con mayor frecuencia, antecedentes de mononucleosis infecciosa en

los años previos (Thacker, Mirzaei y Ascherio, 2006). Además, la elevación de anticuerpos frente al virus es anterior al desarrollo de la enfermedad sugiriendo un papel causal (Tselis, 2012; Ascherio y cols., 2001). La probabilidad de desarrollar la enfermedad es 20 veces mayor en los individuos seropositivos para el VEB frente a controles seronegativos (Ascherio y Munger, 2007), siendo así mismo en estos últimos extremadamente rara la aparición de la enfermedad (Pakpoor y cols., 2013).

El tabaco también ha sido estudiado como factor de riesgo de susceptibilidad para el posterior desarrollo de la enfermedad. La evidencia disponible apoya el hábito de fumar como un factor de riesgo independiente, con una magnitud de riesgo pequeña pero significativa (riesgo relativo  $\sim 1,5$ ) (Wingerchuk, 2012). Los pacientes que fuman de forma regular presentan además un curso más agresivo y rápido en cuanto a discapacidad (Healy y cols., 2009; Manoucherinia y cols., 2013, Heydarpour y cols., 2018). El mecanismo causal de la influencia del tabaco en la EM no está bien establecido, si bien, se sabe que las toxinas inhaladas promueven el estrés oxidativo, la citotoxicidad celular y la producción de citoquinas proinflamatorias (Wingerchuk, 2012; Yadav y cols., 2015).

Finalmente cabe destacar nuevas líneas de investigación que relacionan la microbiota intestinal y el sistema inmunitario. Cada vez hay más evidencia científica de su posible participación en la patogenia de ciertas enfermedades como la EM, actualmente basados en su mayoría en estudios con modelos animales experimentales (Shahi, Freedman y Mangalam, 2017; Castillo-Álvarez y Marzo-Sola., 2017).

## 1.5 CLÍNICA

### 1.5.1 Formas clínicas

Clásicamente se distinguen cuatro formas clínicas o fenotipos de la enfermedad, cuyas descripciones se elaboraron por consenso de expertos y publicaron en 1996. Los cuatro posibles cursos clínicos descritos son: Recurrente-Remitente (EMRR), Progresiva Primaria (PP), Secundariamente Progresiva (SP) y Progresiva-Recurrente (PR). Esta clasificación fue aceptada rápidamente por la comunidad científica y desde entonces empleada en la práctica clínica habitual.

La EM RR se caracteriza por episodios repetidos o brotes de empeoramiento agudo de la función neurológica, con recuperación variable, y con un curso estable entre los ataques. La forma PP viene determinada por un empeoramiento gradual, casi continuo, con algunas fluctuaciones menores, pero sin evidencia de brotes clínicos. El fenotipo SP corresponde al experimentado por aquellos pacientes con un curso inicial recurrente-remitente, seguido de una fase de empeoramiento gradual, con o sin brotes ocasionales y remisiones y fases de estabilidad menores. La última forma clínica descrita es la PR, caracterizada por un curso progresivo desde el inicio, junto con la aparición de claros brotes clínicos, con o sin recuperación completa de los mismos, y estando marcado el periodo entre brotes por una progresión continua. (Lublin y Reingold, 1996).

Estas descripciones permitieron clasificar a los pacientes en los distintos fenotipos. Así en los estudios de historia natural de la enfermedad sabemos que la amplia mayoría de pacientes (entre un 80 – 90%) presentan al inicio una forma clínica remitente-recurrente (Tremlett y cols., 2010), seguido por una fase secundariamente progresiva hasta en el 80% de los pacientes. (Scalfari y cols., 2010).

La mejora en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad en los años posteriores llevó a replantear estas descripciones iniciales y en 2013 se lleva a cabo una revisión de las mismas. En este nuevo consenso se establecen dos categorías posibles: RR y Progresiva (incluyendo tanto los pacientes con curso progresivo primario, como los que presentan un curso secundariamente progresivo). Dentro de la categoría RR se

diferencia entre activa y no activa (definiendo actividad según presencia o ausencia de brotes clínicos y/o de actividad en resonancia magnética). Por su parte, las formas progresivas se clasifican en función de si existe o no actividad y progresión clínica, permitiendo diferenciar cuatro categorías posibles: activa con progresión, activa sin progresión, no activa con progresión y no activa sin progresión. Desaparece de la clasificación la forma Progresiva Recurrente de forma separada al reclasificarse como forma activa con progresión (Lublin, 2014).

En la clasificación según la severidad de la enfermedad se reconoce un subgrupo de pacientes con un curso evolutivo menos discapacitante. Si bien no existe una definición universalmente aceptada para la EM de curso “benigno”, la mayoría de autores la atribuyen a aquellos pacientes con una puntuación en la Escala de Discapacidad ampliada de Kurtzke (EDSS)  $\leq 3$  a los 10 años del inicio de la enfermedad, esto es, una discapacidad moderada en un sistema funcional o leve, en tres o cuatro sistemas funcionales, siendo el paciente completamente ambulante, en dicho periodo de tiempo (Ramsaransing y De Keyser, 2006; Sayao, Devonshire y Tremlett, 2007). En cambio, otros autores abogaban por otras características definitorias, así, en el consenso de expertos de 1996, aunque no existió un acuerdo abrumador, la EM benigna se definió como la enfermedad en la que el paciente permanecía completamente funcional en todos los sistemas neurológicos transcurridos más de 15 años desde el inicio de la enfermedad. Por el contrario la EM Maligna se caracterizó por un curso clínico rápido, que conducía a una discapacidad significativa en múltiples sistemas neurológicos o a la muerte, en un tiempo relativamente corto desde el inicio de la enfermedad. (Lublin y Reingold, 1996).

En cualquier caso sea una u otra definición el término benigno vendría a reflejar un largo periodo de poca discapacidad al inicio de la enfermedad, sin que ello garantice, que en un momento dado, la enfermedad adopte un curso más agresivo (Hawkins y Mc Donnell, 1999; Ramsaransing y De Keyser, 2006; Sayao Devonshire y Tremlett, 2007). Dado que en el momento actual no existe suficiente evidencia para saber que pacientes van a mantener un curso menos agresivo, el término “benigno” debería ser usado con precaución.

## 1.5.2 Síntomas y signos clínicos

Los síntomas y/o signos que caracterizan a la enfermedad son secundarios a las lesiones desmielinizantes y fenómenos de neurodegeneración, que pueden ocurrir a lo largo de todo el neuroeje. Como consecuencia de ellas los pacientes van a presentar una gran variabilidad clínica.

Como se ha descrito anteriormente la forma de evolución típica mayoritaria es la forma remitente-recurrente, consistente en la aparición de “brotes” o episodios de disfunción neurológica sucesivos. El brote se define como un episodio clínico monofásico que refleja un evento desmielinizante inflamatorio, agudo o subagudo, con una duración de al menos 24 horas. Tras un periodo de estabilización clínica, puede haber recuperación total o parcial de la focalidad acontecida en el brote (Thompson y cols., 2018).

En cuanto a la frecuencia de aparición de brotes en una revisión de diferentes estudios de los tratamientos de los que disponemos en la actualidad, la tasa anualizada de brotes oscilaba entre 0,27 a 1,88 brotes/año. Se observó una media de 0,68 brotes/año para los pacientes que se encontraban en los brazos de tratamiento activo vs 1,005 brotes/año para los pacientes que recibían placebo (Inusah y cols., 2010).

Según afecten a uno o más sistemas funcionales, clasificamos los brotes en focales o multifocales, siendo más frecuente los primeros (Cavenaghi y cols., 2017).

La localización de la lesión desmielinizante dentro del SNC determinará la aparición de unos determinados síntomas/signos clínicos. Las presentaciones típicas que pueden aparecer durante el curso de la enfermedad incluyen la neuritis óptica, el síndrome focal supratentorial, cerebeloso o tronco-encefálico o la mielopatía transversa incompleta. Sin embargo existen también presentaciones atípicas o menos probables tales como: neuritis óptica bilateral, oftalmoplejia completa, mielopatía completa, encefalopatía, alteración del nivel de conciencia o fatiga aislada, entre otros (Thompson y cols., 2018).

Los síntomas más prevalentes como forma de presentación inicial corresponden a los derivados de la afectación sensitiva, vía visual y piramidal. Con menos frecuencia, la

enfermedad debuta con sintomatología por afectación cerebelosa, esfinteriana o cognitiva (Kalinkic y cols., 2014).

A parte de los síntomas descritos por afectación de diferentes sistemas funcionales existen otras manifestaciones clínicas que se pueden presentar a lo largo de la enfermedad como son: fatiga, trastornos afectivos o fenómenos paroxísticos, entre otros.

La fatiga es definida como falta subjetiva de energía física o mental y que interfiere en actividades habituales o deseadas. Es un síntoma muy prevalente en el curso de la enfermedad, afectando al 40 – 86% de los pacientes. Sus características y mecanismos de producción se describen en el siguiente capítulo del presente trabajo.

Los trastornos afectivos presentan una mayor prevalencia en los pacientes con EM frente a lo esperado en la población general, incluso entre aquellos con sintomatología más leve. La etiología parece ser multifactorial habiéndose implicado factores psicológicos, sociales y neurobiológicos (Goldman Consensus Group, 2005). La depresión y la ansiedad aparecen con mucha frecuencia, alcanzando tasas de hasta un 50% y un 16% respectivamente. Pese a su cada vez mayor reconocimiento en el curso de la enfermedad, la comorbilidad psiquiátrica está infradiagnosticada e infratratada (Marrie y cols., 2009).

Los síntomas paroxísticos característicos de la enfermedad pueden incluir: neuralgia del trigémino, episodios paroxísticos de disartria o ataxia, espasmos tónicos o parestesias breves e intermitentes. Aunque típicamente no se consideraban brotes por su brevedad en la duración, desde la revisión de criterios diagnósticos en 2010 (Mc Donald 2010) cuando suceden de forma continua en un plazo no inferior a 24 horas pueden valorarse como tales (Pollman y cols., 2011). La prevalencia de estas manifestaciones se ha reportado hasta en el 8,6% de los pacientes en el curso de la enfermedad (Eriksson, Ben-Menachem y Andersen, 2002), pudiendo constituir la forma inicial de presentación en algunos casos minoritarios (Ehling y cols., 2016).

## 1.6. ESCALAS DE VALORACIÓN

Se han desarrollado múltiples escalas para evaluar la discapacidad y la progresión de la misma, en la enfermedad.

La escala más ampliamente aceptada y utilizada en condiciones de práctica clínica habitual es la Escala de Discapacidad Ampliada de Kurtzke (EDSS) y estudio de Sistemas Funcionales (SF). La puntuación de EDSS consta de 20 grados, desde 0 que se corresponde con un examen neurológico normal a 10 que supone el fallecimiento debido a EM (Figura 1.2.). Los SF incluyen la exploración del estado de los siguientes sistemas neurológicos: piramidal, cerebeloso, tronco-encéfalo, sensitivo, visual, vejiga e intestino, mental y “otros”. Se obtiene de cada uno de ellos una puntuación de 0 a 5 o 6, según el grado de afectación. Para obtener la puntuación final de EDSS se evalúan los hallazgos en la exploración neurológica codificado según la puntuación de los SF y la capacidad de deambulación. Entre 0 y 3,5 la puntuación del EDSS depende fundamentalmente de los SF, mientras que en grados más altos viene determinado esencialmente por la capacidad de deambulación (Kurtzke, 1983).



Figura 1.2. Representación gráfica de escala EDSS. (Adaptada de Singh y cols., 2012).

Pese a tener un uso muy extendido, tanto en la práctica clínica asistencial como en la investigación, la escala presenta algunas debilidades. La existencia de términos poco definidos a la hora de clasificar síntomas/signos en algunos de los sistemas funcionales (los términos “leve, moderado o severo” pueden conducir a diferentes interpretaciones) o la escasa representación de la función cognitiva o de la disfunción de las extremidades superiores, son algunas de ellas (Sharrack y y Hughes, 1996). Además, en una revisión sistemática sobre los estándares metodológicos de escalas empleadas en EM, se estimó un baja tasa de concordancia inter-observador con un valor kappa entre 0.32 a 0.76 para la EDSS y entre 0.23 a 0.58 para los SF, así como una baja sensibilidad al cambio en la discapacidad para las puntuaciones más altas (en casos de EDSS > 6) (Meyer-Moock y cols., 2014).

Otra de las escalas cada vez más empleadas en ensayos clínicos relacionados con la EM es el Escala Funcional Compuesta de la EM (*MS Functional Composite* o MSFC). Esta está compuesta por tres test objetivos, que valoran la función de extremidades inferiores en una distancia corta (25FWT o prueba de los 25 pies), la función de las extremidades superiores (9-HPT o test de los 9 agujeros) y la función cognitiva mediante un test de atención/concentración (PASAT o prueba de adición seriada por audición) (Cutter y cols., 1999). Esta escala presenta una mayor concordancia inter e intra-observador y es más sensible al cambio que la EDSS, sin embargo, también presenta algunas limitaciones como son: la falta de representación de algunos dominios (por ejemplo la función visual), el efecto del aprendizaje en el PASAT o la interpretación de los z-score para su puntuación dificultando su utilización en la práctica clínica habitual (Meyer-Moock y cols., 2014).

Además de las escalas que evalúan el estado del paciente en referencia a su nivel de discapacidad en un momento dado, se han desarrollado instrumentos para informar acerca de la gravedad de la evolución de la enfermedad. En 2005 se publica el *Multiple Sclerosis Severity Score* (MSSS) que combina la EDSS y la duración en años de la enfermedad y permite clasificar a un paciente individual en un determinado decil de gravedad en la tasa de la progresión (Roxburg y cols., 2005).

## 1.7 PRONÓSTICO

Si bien, resulta impredecible vaticinar el curso y el desenlace de la EM de forma individual, dada la gran heterogeneidad existente, numerosos estudios de historia natural han sugerido diferentes determinantes implicados en la evolución de la enfermedad.

### 1.7.1 Conversión a EM

Una de las primeras cuestiones que se plantean cuando nos enfrentamos al primer episodio sugerente de la enfermedad, esto es, ante un síndrome clínico aislado, es determinar que pacientes van a presentar sucesivos brotes y convertir a una EM remitente-recurrente.

En un estudio multicéntrico incluyendo 1047 pacientes, de los cuales, 623 convirtieron a EM clínicamente definida (aparición de un segundo brote de la enfermedad) durante el periodo de estudio, encontraron una fuerte correlación entre un mayor número de lesiones hiperintensas en secuencia T2 en la RM basal con la probabilidad de convertir a EM clínicamente definida. Además se demostraba un gradiente de mayor conversión en función de si presentaban un mayor número de lesiones (diferentes subgrupos según número de lesiones: 0-1, 2-9 o > 9). También la presencia de marcadores de inflamación en líquido cefalorraquídeo (existencia de bandas oligoclonales y alto índice IgG) se relacionaba con un mayor riesgo de conversión. Aquellos pacientes en los que se combinaban ambos factores (presencia de bandas oligoclonales y más de 9 lesiones en RM) presentaban la mayor probabilidad de presentar un segundo brote de la enfermedad, hecho que acontecía en el 90% de los pacientes en 5 años. En cuanto a las variables demográficas, la edad de inicio del primer brote se relacionaba inversamente proporcional al riesgo de presentar un segundo brote y el sexo femenino mostraba una tendencia a una mayor conversión si bien no alcanzaba significación estadística (Kuhle y cols., 2015).

Tintoré y cols. (2015), publicaron los datos obtenidos de una cohorte de 1015 pacientes con síndrome clínico aislado, en el que se analizaban la probabilidad de conversión a EM clínicamente definida y de alcanzar una discapacidad moderada (EDSS 3) en el curso de la enfermedad. Al analizar según el sexo, no encuentran diferencias en la aparición de un brote posterior o en el desarrollo de discapacidad. La edad de debut de los síntomas más temprana se relacionaba con mayor riesgo de brotes sucesivos. Comparado con una edad de inicio en la década de los 40-49, cada década más joven de debut, existía una mayor probabilidad de conversión. La presencia de bandas oligoclonales en LCR incrementaba el riesgo tanto de conversión como de alcanzar una discapacidad moderada. La neuroimagen presentaba la mayor correlación con la tasa de conversión, de forma que cuando el número de lesiones en T2 era > o igual a 10, o si se cumplían 3 de 4 criterios de Barkhof convertían a EM clínicamente definida el 81-84% de los pacientes frente al 9% de conversión cuando la RM basal era normal. Resumiendo los autores concluyen que los factores demográficos y topográficos serían de bajo impacto, la presencia de BOC de medio impacto y la presencia de numerosas lesiones en RM cerebral sería un factor de alto impacto.

En resumen parece que el mayor riesgo de convertir a una EM clínicamente definida viene determinado especialmente por la carga lesional observada en la RM inicial y por la presencia de BOC.

### **1.7.2 Progresión y Discapacidad a largo plazo**

La EM se caracteriza por un curso clínico impredecible en cuanto al desarrollo de discapacidad a largo plazo. Hasta la década de los 2000 se consideraba que la EM progresaba de forma que la mitad de los pacientes precisaría muleta o apoyo para caminar 100 metros, a los 15 – 20 años del inicio de la enfermedad. Además, se estimaba que entre un tercio a un medio de los pacientes con formas remitentes-recurrentes desarrollarían una fase secundaria progresiva en un periodo de 15 años desde el inicio. (Debouverie y cols., 2008; Tremlett y cols., 2010). Sin embargo, los estudios realizados más recientemente parecen indicar que existe un mayor periodo de tiempo para alcanzar determinados niveles de discapacidad que los previamente

reportados. Este hecho podría estar relacionado con el cambio en las características de la población con EM (ratio mujeres/hombres, el aumento de prevalencia en los últimos años, las formas clínicas predominantes), así como con el mejor reconocimiento de la enfermedad, la generalización de las técnicas diagnósticas y las mejoras de los sistemas de salud. (Tremlett y cols., 2010).

La creencia extendida de que en las formas remitentes-recurrentes la acumulación de sucesivos brotes conducen a desarrollar la discapacidad observada en la enfermedad, continua siendo motivo de estudio. Existen estudios que relacionan el número de brotes en las etapas iniciales de la enfermedad con el desarrollo ulterior de una fase progresiva y la consiguiente acumulación de discapacidad. Así se ha estudiado la relación entre la presencia de un mayor número de brotes en los primeros años de la enfermedad con una mayor probabilidad de convertir a EM secundariamente progresiva. También el tiempo transcurrido entre el primer y el segundo ataques parece influir en el inicio de la forma progresiva, de forma que, aquellos con un intervalo más corto desarrollan una forma progresiva en un periodo de tiempo más corto que aquellos en los que el intervalo entre los primeros brotes es mayor (Scalfari y cols., 2010; Vukusic y cols., 2007). También se ha estudiado el efecto de la recuperación incompleta de los brotes en los primeros años de la enfermedad observando que estos presentan una latencia de tiempo menor en el paso a formas progresivas, frente a aquellos con recuperación completa (Novotna y cols., 2015; Vukusic y cols., 2007). Sin embargo el número total de brotes durante la fase remitente-recurrente no parece tener efecto en alcanzar puntuaciones de EDSS de 6, 8 o 10 (Scalfari y cols., 2010).

Si bien los brotes incrementan la discapacidad por su efecto acumulativo, éstos no explican suficientemente la gran heterogeneidad en la discapacidad individual, puesto que, la mayoría de los pacientes durante la fase remitente-recurrente no alcanzan un EDSS  $> 3$ , siendo el inicio de la fase progresiva la que parece marcar la progresiva discapacidad (Scalfari y cols., 2013a).

Otro factor estudiado es la edad del paciente al inicio de la enfermedad. Una edad menor al inicio de la enfermedad parece estar relacionada con un mayor lapso de tiempo hasta desarrollar una fase progresiva o hasta alcanzar una discapacidad severa (EDSS  $> 6$ ), sin embargo, no se debería considerar como un factor de buen pronóstico puesto que

estos pacientes alcanzan este umbral de discapacidad también a una edad menor y teniendo que soportar durante más tiempo la carga de la enfermedad (Koch y cols., 2010; Tremlett y cols., 2006).

Además de los brotes y la edad de inicio, existen otros factores con implicaciones pronósticas derivados de estudios realizados en grandes cohortes de pacientes. En la cohorte de British Columbia (Canadá) que incluía 5778 pacientes, el inicio de una fase secundariamente progresiva era más frecuente en pacientes con debut de la enfermedad con síntomas motores y el sexo masculino (Koch y cols 2010). En la cohorte de Lyon que incluía 1066 pacientes, la probabilidad de alcanzar una discapacidad moderada o severa según puntuaciones de EDSS de 4, 6 y 7, desde el inicio de la enfermedad, era menor para el sexo femenino, la edad de inicio más joven, la forma remitente-recurrente vs progresiva, recuperación completa vs incompleta de los primeros brotes y un tiempo largo entre el primer y segundo brote. Sin embargo, al analizar desde una puntuación de EDSS de 4 hasta alcanzar puntuaciones de 6 y 7 ninguno de los factores anteriormente mencionados estaba implicado, a excepción del sexo masculino que mostraba un peor pronóstico. Los autores sugerían que a partir de una puntuación de EDSS determinada la progresión era independiente del curso previo (Confavreux, Vukusic y Adeleine, 2003).

En la misma línea que en la cohorte de Lyon, otro estudio desarrollado posteriormente alcanzaba la misma conclusión describiendo una progresión de la discapacidad en dos etapas diferenciadas. Una primera etapa de duración variable desde el inicio de la enfermedad hasta alcanzar un EDSS de 3 (los pacientes se distribuían según la duración: < 5 años, entre 5 y 10, entre 10 y 15 o > 15 años) y una segunda etapa desde dicho EDSS de 3 hasta alcanzar un EDSS de 6 con una duración constante en los distintos subgrupos de pacientes (duración de 4,4 a 6,8 años para los 4 subgrupos). Diferentes factores como el género, la edad al inicio de la enfermedad, el número de brotes en los primeros dos años y el déficit residual tras el primer ataque influían en la acumulación de discapacidad pero únicamente durante la primera fase, siendo independiente la duración y el curso de la segunda fase sin encontrar diferencias entre los diferentes subgrupos de pacientes (Leray y cols., 2010).

Una conclusión similar se observó en otro estudio que comparaba formas primarias progresivas con secundarias progresivas. El tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta alcanzar una discapacidad severa era mayor en las formas primariamente progresivas, pero el tiempo desde el inicio de la fase secundaria progresiva a EDSS de 6, 8 ó 10 era similar en todos los pacientes (Kremechutzky cols., 2006).

En conclusión, parece que ciertos factores como aquellos relacionados con los brotes al inicio de la enfermedad, la recuperación de los mismos, la clínica inicial, el sexo o la edad en el debut influyen en la discapacidad y en el tiempo en desarrollar una fase secundariamente progresiva, sin embargo, una vez alcanzada ésta, la evolución parece independiente de la historia previa de la enfermedad.

### **1.7.3 Efecto de los tratamientos modificadores y concepto de NEDA**

La mayoría de los estudios de historia natural están realizados en la era pre-tratamiento. En la década de los 90s aparecieron los primeros tratamientos modificadores de la enfermedad (TME). La mayoría de los fármacos obtuvieron su aprobación por el efecto sobre la presencia de brotes, lesiones en neuroimagen y EDSS a corto-medio plazo. Sin embargo el impacto del tratamiento sobre la discapacidad a largo plazo no está suficientemente estudiado.

A principios de la década actual surge el concepto de NEDA-3 o No Evidencia de Actividad de la Enfermedad como objetivo terapéutico en los pacientes con tratamiento modificador de la enfermedad (TME). El término hace referencia al conjunto de ausencia de: evidencia de brotes, progresión en EDSS o actividad de RM. Ya desde sus inicios, se reconoce la evolución del concepto en los siguientes años con las innovaciones tecnológicas y su aplicabilidad a la práctica clínica, incluyendo por ejemplo índices de atrofia cerebral (actual NEDA-4) (Giovannoni y cols., 2018).

Uno de los primeros estudios en los que se analiza los pacientes que logran NEDA en condiciones de práctica clínica habitual derivan del estudio CLIMB (*Comprehensive Longitudinal Investigation of Multiple Sclerosis*) donde se observó que solo el 7% de

los pacientes mantenían el objetivo NEDA al final del periodo de estudio de 7 años (Rotstein y cols., 2015). De la misma forma, se han realizado análisis post-hoc de los estudios pivotales de los diferentes tratamientos actuales, con resultados de NEDA que oscilan entre el 28 y el 46% de los pacientes en seguimientos relativamente cortos (a dos años) (Bevan y Cree, 2014; Nixon y cols., 2014).

Un reciente estudio con un periodo de observación de 10 años y una media desde el inicio de la enfermedad de 16 años observó que un 18% de los pacientes alcanzaron una fase secundaria progresiva en dicho periodo y un 10% alcanzó un EDSS  $\geq 6$  frente al 50% de los pacientes que alcanzan este nivel de discapacidad en los estudios de historia natural en el mismo periodo de tiempo. Sin embargo el objetivo de lograr NEDA a los 2 años no demostró beneficio en la discapacidad al final del periodo de observación y tampoco se objetivaron diferencias entre aquellos pacientes que escalaron el tratamiento y los que no (Cree y cols., 2016).

En un meta-análisis reciente incluyendo estudios observacionales y extensiones de los estudios pivotales de acetato de glatirámero e interferón (primeros TME aprobados) con una media de seguimiento de 8,5 años (4,5 – 21 años) y pese a reconocer posibles sesgos en ambas direcciones, a favor y en contra del tratamiento, mostró una reducción significativa tanto en alcanzar un EDSS de 6 como de desarrollar una fase secundariamente progresiva (Signori y cols., 2016).

Estudios en esta dirección comparados con los datos de la era pre-tratamiento permitirán aclarar el efecto protector de los tratamientos en la discapacidad a largo plazo.

#### **1.7.4 Esperanza de vida - Mortalidad**

Los pacientes con Esclerosis Múltiple muestran una esperanza de vida al nacer entre 7 y 14 años por debajo de lo esperado para la población general y una tasa de mortalidad casi tres veces mayor que la de la población general. (Tremlett y cols., 2010; Scalfari y cols., 2013; Manouchehrinia y cols., 2016).

El exceso de mortalidad en pacientes con EM en relación con la población general, no ha cambiado en los últimos 50 años. Si bien existe un aumento en la supervivencia, este ha acontecido paralelamente al aumento de la esperanza de vida en la población general (Manouchehrinia y cols., 2016).

Entre el 50-60% de las muertes están relacionadas directamente con la EM (Scalfari y cols., 2013b; Lunde y cols., 2017).

Según el curso clínico de la enfermedad las formas progresivas presentan una esperanza de vida menor respecto a las de curso remitente-recurrente (Lunde y cols., 2017).

En la distribución por sexos los datos obtenidos para la tasa de mortalidad son de 2,56 para los varones y 3,06 para las mujeres. Aunque las mujeres tienen mejor pronóstico en términos de alcanzar una menor discapacidad a largo plazo, tienen tasas de mortalidad mayores que las de los varones (Manouchehrinia y cols., 2016).

En nuestro medio se observan cifras similares a las descritas. En un estudio realizado en Bilbao, se observa una tasa de mortalidad estandarizada global de 2,74, tras un periodo de observación de 24 años, y un descenso en la esperanza de vida de 6,5 años respecto a la población general (Rodríguez-Antigüedad y cols., 2014).

Respecto al impacto del tratamiento en la mortalidad existen pocos datos todavía. Los datos que se desprenden del estudio de seguimiento a largo plazo del estudio pivotal del Interferón beta 1b, mostraron un exceso de muertes en el grupo placebo respecto a los tratados con IFN, a expensas de las muertes relacionadas con la EM y no por otras causas (Goodin y cols., 2012).

Igual que sucede con la discapacidad a largo plazo, en los próximos años, cuando exista un mayor recorrido en el tiempo de los diferentes TME, se podrá evaluar con mayor evidencia la influencia de estos tratamientos en la mortalidad.



## **2. FATIGA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE**



## CAPÍTULO 2. FATIGA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

### 2.1 CONCEPTO DE FATIGA

La fatiga es un síntoma común, que aparece acompañando a distintas enfermedades muy diferentes, tales como, ciertas enfermedades autoinmunes, cáncer o enfermedades neurológicas.

Enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide, presentan prevalencias muy altas de fatiga, ocasionando un impacto clínicamente relevante en una proporción importante de pacientes (Cleanthous y cols., 2012; Wolfe y cols., 1996). En oncología, es también un síntoma muy frecuente, pudiendo aparecer previo al inicio del tratamiento e intensificarse durante el mismo. Además entre un tercio a una cuarta parte de los pacientes supervivientes a los 10 años seguirán refiriendo fatiga (Bower, 2015).

Dentro del espectro de enfermedades neurológicas, si bien se reconoce especialmente relacionada con la EM, tal como se expone a continuación en este capítulo, también aparece en entidades tan diferentes como la Enfermedad de Parkinson Idiopática o el Ictus (Friedman y cols., 2007). En general, en estas entidades, la fatiga es crónica, varía en su respuesta al ejercicio o los períodos de descanso, disminuye la calidad de vida de los pacientes y causa discapacidad (Kluger, Krupp y Enoka, 2013). Además, la severidad no está asociada con la naturaleza o gravedad de la enfermedad subyacente (Chauduri y Behan, 2004).

El principal problema a la hora de estudiar la fatiga es la falta de una definición precisa y universalmente aceptada. La RAE define fatiga como cansancio o hastío o como una molestia ocasionada por un esfuerzo, más o menos prolongado, o por otras causas y que en ocasiones produce alteraciones físicas. Sin embargo, cuando hablamos de fatiga en el contexto de enfermedad nos referimos a la sensación anormal de cansancio o agotamiento que no está relacionada con el esfuerzo realizado.

En general, en la mayoría de los estudios en EM, se define fatiga como cansancio o falta de energía, que es desproporcionada al grado de esfuerzo o nivel de discapacidad y que interfiere significativamente con las actividades físicas o el funcionamiento intelectual (Bakshi, 2003). Otras definiciones incluyen el contexto subjetivo en el que esta se desarrolla y que puede ser percibida por el individuo o su cuidador (Multiple Sclerosis Council, 1998).

Otro de los problemas surge del propio concepto: el umbral de fatiga, es decir al sensación subjetiva que se considera normal o patológica (Friedman y cols., 2007). En general se acepta la existencia de fatiga cuando interfiere en las actividades habituales o deseadas (Multiple Sclerosis Council, 1998) o en la dificultad para iniciar o mantener actividades voluntarias (Chauduri y cols., 2004).

Intentando unificar terminología y aclarar conceptos, se diferencia entre fatiga central y fatigabilidad (en el contexto de fatiga periférica). La primera haría referencia a la percepción subjetiva de cansancio o agotamiento, con una sensación de necesitar incrementar el esfuerzo, poniendo de manifiesto la brecha entre el esfuerzo realizado y el resultado obtenido; por el contrario, la fatigabilidad se relacionaría con la magnitud o tasa de cambio en el rendimiento en una tarea frente a un valor de referencia (observable por ejemplo en ciertas enfermedades de la transmisión neuromuscular o metabólicas) (Kluger y cols., 2013; Chauduri y cols., 2004)). Sin embargo, ambos constructos no son independientes, si no que existe una relación entre la fatiga percibida y la fatigabilidad. Así, en pacientes con EM, aquellos que refieren mayores tasas de fatiga son también altamente fatigables (Loy y cols., 2017).

Además de esta clasificación, se diferencia entre fatiga primaria, relacionada con la enfermedad en sí misma, y fatiga secundaria, atribuida a comorbilidades y factores asociados que pueden contribuir a su desarrollo, tales como, la presencia de trastornos del sueño, alteraciones del estado de ánimo o la administración de determinados fármacos (Chalah y cols., 2015).

## 2.2 FATIGA Y EM

La fatiga en la EM es un síntoma reconocido desde mucho tiempo atrás. Una alta proporción de pacientes la experimentan en el curso de la enfermedad, con datos de prevalencia que oscilan entre el 50% al 80% según autores y hasta en un 15-40% se reconoce como el síntoma más discapacitante (Wood y cols., 2013; Koch y cols., 2008; Lerdal y cols., 2007; Bakhsy y cols., 2000). Al evaluar los síntomas que más contribuyen en los pacientes a la sensación de salud y bienestar, la fatiga está entre los tres síntomas principales referidos, junto con los trastornos de la marcha y el dolor, lo que contrasta enormemente con la percepción de médicos e investigadores en centrar la mayor atención en el grado de discapacidad neurológica (Green y cols., 2017).

A diferencia de la fatiga en sujetos sanos, en los pacientes con EM esta ocurre diariamente, puede aparecer repentinamente, empeora según avanza el día y se agrava en situaciones de calor y humedad (Brañas y cols., 2000).

La fatiga en la EM aparece ya desde las fases iniciales de la enfermedad. Entre los pacientes que experimentan un síndrome clínico aislado las tasas de fatiga son similares a las reportadas por los pacientes con EMRR, con independencia de la localización neuroanatómica del primer evento clínico (Runia y cols., 2015).

Existen muchos estudios, en su mayoría transversales, que relacionan la presencia de fatiga con los diferentes subtipos y cursos evolutivos de la EM. En relación a las diferentes formas clínicas de la enfermedad, las formas progresivas tienden a mostrar mayores tasas de fatiga al comparar con las formas remitentes-recurrentes (Patrick y cols., 2009; Johansson y cols., 2008; Tellez y cols., 2005); sin embargo, un estudio relativamente reciente y con amplio tamaño muestral, desarrollado en participantes del Registro de Norte América, NARCOMS, mostró que los pacientes con formas recurrentes-progresivas tenían puntuaciones de fatiga más altas que aquellos con formas recurrentes-no progresivas y con formas primarias progresivas, siendo además este último en el que menos tasas se reportaban (Hadjimichael y cols., 2008). Otros estudios,

contrariamente, no han logrado demostrar diferencias entre las diferentes formas clínicas (Tartaglia y cols., 2004).

En cuanto a la relación con la discapacidad los resultados son también contradictorios, hay estudios que relacionan la presencia y severidad de la fatiga con una mayor discapacidad, medida en general según la escala EDSS, (Patrick y cols., 2009; Hadjimichael y cols., 2008; Johansson y cols., 2008); mientras otros no demuestran tal asociación (Garg y cols., 2016; Tellez y cols., 2006; Bakshi y cols., 2000). La mayor duración de la enfermedad o la edad de los pacientes no parecen estar relacionadas con la presencia de mayor o menor fatiga (Morrison y Stuifbergen, 2016; Wood y cols., 2013, Hadjimichael y cols., 2008).

Los estudios longitudinales que analizan la evolución de la fatiga a lo largo de la enfermedad parecen demostrar que la prevalencia de ésta permanece estable, al menos en periodos de tiempo relativamente cortos, generalmente inferiores a 2-3 años (Morrow y cols., 2009; Tellez y cols., 2006; ); aunque nuevamente algún estudio apunta en la dirección contraria, observando que más del 50% de los pacientes varían de categoría fatigado-no fatigado durante el periodo de estudio (Johansson y cols., 2008).

## **2.3 FATIGA PRIMARIA**

De los apartados anteriores se desprende que el estudio de la fatiga es una tarea altamente compleja. Intentar extraer conclusiones acerca de la naturaleza de la fatiga y su relación con la enfermedad resulta muy insatisfactorio, dados los resultados tan dispares que se obtienen en los diferentes estudios disponibles en la literatura. Una de las razones por las que resulta tan compleja su interpretación es por la falta de conocimiento de sus mecanismos de producción.

La causa de la fatiga en la EM parece ser multifactorial habiéndose implicado tanto mecanismos primarios como secundarios, sin que ninguno haya logrado explicarla de forma satisfactoria (Braley y Chervin, 2010).

Tal como se ha descrito anteriormente, la fatiga puede presentarse desde las fases iniciales de la enfermedad y aparece en pacientes con diferentes grados de discapacidad. Así pues, parece estar relacionada con las alteraciones patológicas que acontecen en la enfermedad, es decir, debido a los fenómenos de inflamación, desmielinización y daño axonal (Bakshi, 2003).

A continuación se resumen las evidencias disponibles acerca de los mecanismos primarios que se han implicado en la etiología de la fatiga: influencia del sistema inmune, influencia del sistema endocrino y daño axonal. Los mecanismos secundarios se describen en el siguiente apartado del presente capítulo.

### **2.3.1 Influencia del sistema inmune**

Uno de los factores que más se ha estudiado en este contexto es la influencia de ciertas citoquinas proinflamatorias. En individuos sanos se ha observado que ciertos mediadores como IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$  o el TNF- $\alpha$  se elevan en respuesta a ciertas infecciones o traumas, que clínicamente se acompañan de un estado de malestar o lasitud, que todos hemos podido experimentar en alguna ocasión (Hanken y cols.,

2014). El hecho de que estas y otras citoquinas jueguen un papel relevante en la patogenia de la EM, ha conducido al estudio de las mismas en la fisiopatología de la fatiga. Así, algunos estudios han observado mayores niveles de INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  o IL-6 en pacientes fatigados comparados con aquellos no fatigados (Hessen y cols., 2006; Malekzadeh y cols., 2015; Alvarenga-Filho y cols., 2017), sugiriendo que existe un nexo común entre la fisiopatología de la EM y el desarrollo de fatiga, al menos en parte. No obstante, los estudios son todavía escasos y de pequeño tamaño muestral, necesitándose en el futuro más estudios que puedan confirmar o no dicha asociación.

### **2.3.2 Influencia del sistema endocrino**

Otro de los mecanismos propuestos está relacionado con la influencia del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, implicado en otras enfermedades tales como el síndrome de fatiga crónica, el lupus o la artritis reumatoide (Braley y Chervin, 2010). Ante situaciones fisiológicas y de estrés se produce la activación del eje que conduce a la producción final de cortisol. Cabe destacar en este contexto, que muchos pacientes con EM, mejoran su percepción de energía cuando se administran corticosteroides y además, se sabe que ciertas citoquinas proinflamatorias pueden influenciar la activación del eje. Pese a que en la EM parece existir una hiperactividad adrenal, los estudios comparando entre pacientes fatigados y sus homólogos no fatigados son contradictorios en cuanto a los niveles de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y cortisol. (Chalah y Ayache, 2018). Se ha estudiado también los niveles de dihidroepiandrosterona (DHEA), otro de los productos adrenales, encontrando niveles más bajos en aquellos pacientes que reportaban fatiga (Tellez y cols., 2006), aunque nuevamente los estudios son escasos e impiden establecer conclusiones firmes.

### **2.3.3 Daño axonal y alteración de circuitos cerebrales**

Dado que la EM es una enfermedad neurodegenerativa que afecta de forma selectiva al SNC y la alta prevalencia de fatiga central en estos pacientes, las técnicas de

neuroimagen son una fuente importante de información para el estudio de la fisiopatología de la enfermedad y sus síntomas relacionados.

El amplio uso de la resonancia cerebral (RM) en el diagnóstico y evolución de la enfermedad ha servido como sustrato para diferentes estudios, sin embargo la relación entre fatiga y afectación cerebral (evaluado por RM) continúa en debate. Gran parte de estos estudios, están basados en la medición de carga lesional en secuencias potenciadas en T2 y en el grado de atrofia cerebral en sustancia blanca y sustancia gris cerebral. La evidencia parece mostrar que no existe relación entre el mayor volumen lesional en T2 y una mayor percepción de fatiga (Tedeschi y cols., 2007; Tartaglia y cols., 2004). En relación a la atrofia, los estudios son contradictorios. Algunos estudios de pequeño tamaño no han demostrado relación entre el grado de atrofia y la fatiga (Gobbi y cols., 2014; Codella y cols., 2002); mientras que otros sugieren una relación entre ambas. Entre estos últimos, Tedeschi y cols., (2007) en una muestra amplia incluyendo más de 200 pacientes, sugerían que la fatiga, independientemente de la discapacidad, se relacionaba significativamente con el proceso neurodegenerativo que acontece en la enfermedad, incluyendo mediciones de atrofia, tanto de sustancia blanca como gris.

Otras secuencias de RM como la espectroscopia también han sido objeto de estudios. Así la ratio N-acetil-aspartato/Colina, un marcador de integridad neuronal, parece presentar una relación inversa con la severidad de la fatiga, sugiriendo la implicación del daño axonal en la etiopatogenia de la misma (Tartaglia y cols., 2004).

Pese a esta aparente falta de consistencia en los diferentes resultados obtenidos, existe evidencia creciente en los últimos años que demuestra la relación entre fatiga y daño en determinadas estructuras corticales y subcorticales. La desmielinización y el daño axonal conduciría a una disrupción cortico-subcortical, que conllevaría a una disfunción de determinados circuitos cerebrales y pérdida de eficiencia de los mismos (Engström y cols., 2013). Entre las estructuras implicadas se encuentran la sustancia gris profunda, conexiones fronto y parieto-estriatales, conexiones cortico-corticales y el circuito cortex-estriado-tálamo-cortex (Chalah y cols, 2015). Este último se ha implicado en la génesis de fatiga en otras enfermedades como la Enfermedad de Parkinson o el síndrome de fatiga crónica (Friedman y cols., 2007). Así, los estudios de RM funcional han demostrado que pacientes con EM con más fatiga, presentan patrones de activación

diferentes o alterados afectando a estas estructuras, lo que podría sugerir la necesidad de una mayor demanda cognitiva a la hora de realizar la tarea solicitada, resultando en la sensación de fatiga (Engström y cols., 2013; Finke y cols., 2014).

## 2.4 FATIGA SECUNDARIA: COMORBILIDAD Y FACTORES ASOCIADOS

Al evaluar la fatiga en la EM hay que tener en cuenta una serie de factores, que pueden condicionar su aparición, tales como la alteración del estado de ánimo, los trastornos del sueño o efectos indeseados de algunos fármacos. Su identificación es necesaria para hacer un diagnóstico correcto y poner las medidas necesarias para paliarlos adecuadamente lo que repercutiría en una menor percepción de fatiga.

La depresión es el trastorno anímico más evaluado en la enfermedad. El hecho de que la prevalencia de ésta sea mayor en pacientes con EM frente a otras poblaciones que también padecen enfermedades crónicas, sugiere la existencia de factores neurobiológicos, además de psicosociales, en su desarrollo. Así, se ha observado que pacientes con lesiones supratentoriales tienen mayores tasas de depresión que aquellos con lesiones localizadas en médula espinal o que pacientes con lesiones en lóbulo temporal anterior o en fascículo arcuato parecen presentar también un mayor riesgo. No obstante los estudios son escasos y de pequeño tamaño, impidiendo extraer conclusiones definitivas (Siergert y Abernethy, 2005).

En continuo debate está la relación entre depresión y fatiga en los pacientes con EM. Si bien existen estudios que no encuentran asociación entre ambas (Krupp y cols., 1988; Vercoulen y cols., 1996); la mayoría de los estudios más recientes, muestran que ambas entidades aparecen relacionadas de forma persistente (Patrick y cols., 2009; Leray y cols., 2007; Stewart Zung Vu Tran y Bowling, 2007; Téllez y cols., 2006) y con un curso longitudinal similar (Greeke y cols., 2017). Así un estudio que evaluaba trastornos neuropsiquiátricos y su relación con la fatiga determinó que ansiedad, depresión y fatiga eran entidades muy comunes en pacientes con EM, reportándose en un 44,5%, 18,5% y 53,7%, respectivamente. Además la concurrencia de los tres factores (en un 11% de la muestra) era más frecuente de lo esperado estadísticamente (Wood y cols., 2013).

Los trastornos del sueño también son un problema frecuente en la EM, en muchas ocasiones infradiagnosticado y en consecuencia poco tratado (Braley y Boudreau, 2016;

Brass y cols., 2014). Entre los trastornos del sueño que pueden aparecer se encuentran el insomnio, el síndrome de piernas inquietas (SPI), los trastornos de movimientos periódicos en las extremidades (TMPE) o el síndrome de apnea del sueño. La prevalencia de estos es mayor que la esperada para la población general, con más de la mitad de los pacientes reportando alguno de ellos y siendo especialmente frecuentes el SPI con cifras que rondan el 20% o los TMPE que afectan hasta casi el 30% (Veauthier y cols., 2014). Estos trastornos son conocidas causas secundarias de fatiga y varios estudios han demostrado que su adecuada detección y tratamiento impactan de forma significativa en una menor percepción de fatiga y en consecuencia, en una mejor calidad de vida (Côté y cols., 2013; Veauthier y cols., 2013).

Finalmente, cabe destacar el papel de algunos fármacos que pueden producir o exacerbar la fatiga en la EM. Ciertos medicamentos, usados con frecuencia en estos pacientes para el tratamiento de la espasticidad, como el baclofeno o tizanidina, analgésicos o ansiolíticos, pueden causar sensación de decaimiento o somnolencia, contribuyendo significativamente a la percepción de fatiga (Braley y Chervin, 2010). Respecto a los tratamientos modificadores del curso de la enfermedad, los estudios disponibles sugieren que el interferón podría empeorar la fatiga (Metz y cols., 2004), aunque existen estudios que apuntan en sentido opuesto (Benesová y Tvaroh, 2017); mientras que natalizumab o acetato de glatirámero parecen tener un efecto beneficioso reduciendo su severidad (Svenningson y cols., 2013; Ziemssen y cols., 2008).

## 2.5 ESCALAS DE FATIGA

En un intento de cuantificar la fatiga y poder hacer comparaciones, se han desarrollado distintos instrumentos de medida que tratan de convertir el síntoma subjetivo fatiga en una entidad medible. Entre las principales escalas más utilizadas están la Escala de Severidad de la Fatiga (FSS) y la Escala Modificada de Impacto en la Fatiga (EMIF).

La FSS fue publicada en 1989 (Krupp y cols., 1989). Es una escala de tipo Likert relativamente sencilla que consta de 9 ítems, cada uno con 7 posibles valores (1 a 7, en intensidad creciente). La suma de los valores se divide por 9 (número de ítems), obteniendo un resultado final total que oscila del 0 al 7, según exista menor o mayor fatiga. Para la mayoría de los autores, una puntuación de 5.0 diferencia entre ausencia/presencia del síntoma. (Bergamaschi y cols., 1997). Esta escala ha sido validada en cohortes de diferentes países, existiendo una versión validada en español.

La EMIF, desarrollada por la US National Multiple Sclerosis Society (Fatigue guidelines, 1998), es una adaptación de la Escala de Impacto de Fatiga (FIS). Tiene un enfoque multidimensional, dividiéndose en 3 sub-escalas: física (9 ítems), cognitiva (10 ítems) y psicosocial (2 ítems). Su puntuación total oscila de 0 a 84. No existe un punto de corte establecido universalmente aceptado, aunque para la mayoría de autores la puntuación de 38 marcaría la diferencia entre los grupos. (Flachenecker y cols., 2002). Es fácil de administrar, con una duración en su ejecución de 5-10 minutos.

Las dos escalas gozan de una adecuada reproducibilidad y consistencia interna (Rostila, Otajärvi y cols., 2017; Kos y cols., 2005). En el caso de la EMIF, la consistencia interna es mayor para la puntuación total y en las sub-escalas física y cognitiva, con resultados más dispares en la sub-escala psicosocial (Larson, 2013). En general, parece existir buena correlación entre ambas, por lo que los dos instrumentos parecen válidos a la hora de evaluar la fatiga (Tellez y cols., 2005; Flachenecker y cols., 2002). La mayor correlación se encuentra entre la FSS y la sub-escala física de la EMIF y la menor con la sub-escala cognitiva. El efecto suelo es bajo en ambas, mientras que el efecto techo es

mayor para la FSS, lo que favorecería el uso de la EMIF en muestras en las que se esperen altos niveles de fatiga. (Amtmann y cols., 2012).

Recientemente se ha desarrollado un nuevo instrumento: el Índice Neurológico de Fatiga (NFI-MS), desarrollado específicamente en sujetos con EM y con propiedades psicométricas más robustas en cuanto a los estándares de calidad actuales de evaluación (Mills y cols., 2010).

## **2.6 FATIGA Y DETERIORO COGNITIVO**

### **2.6.1 Deterioro cognitivo en la EM**

En la valoración de la EM, tradicionalmente, se ha puesto el foco en el estudio y la atención a la discapacidad física que produce la enfermedad, dejando de lado otros síntomas, como la alteración cognitiva, la cual, impacta de forma significativa en la percepción de salud y calidad de vida de los pacientes. Prueba de ello, es la escasa representación de la función cognitiva en la EDSS o el hecho de que no se tuviera en cuenta en la mayoría de los estudios pivotales que condujeron a la aprobación de los tratamientos disponibles.

En la actualidad y en condiciones de práctica clínica habitual, las dificultades para la evaluación del deterioro cognitivo, derivan de que consume mucho tiempo y debe ser realizada por personal cualificado, no siempre disponible en las condiciones de vida real y especialmente en aquellos centros con menor volumen y menos recursos (Fenu y cols., 2018).

De los estudios de prevalencia, sabemos que la frecuencia de los trastornos cognitivos oscila entre el 45-60% de los pacientes con EM, aunque de estos sólo el 20-30% desarrollarán una demencia severa, ocurriendo, además, en fases avanzadas de la enfermedad. Sin embargo, ya desde las fases iniciales, incluso al momento del diagnóstico, se detectan alteraciones en determinados dominios cognoscitivos (DiGuiseppi, Blair y Morrow, 2018).

Los dominios más afectados son la velocidad de procesamiento de la información y la memoria episódica, con menos frecuencia se afectan otros como la función ejecutiva o visoespacial o la fluencia verbal (Sumowsky y cols., 2018; Guimaraes y Sa, 2012).

En general, la mayoría de los estudios demuestran que existe una relación entre el curso evolutivo y la mayor alteración cognitiva. Así las formas progresivas y aquellos pacientes con mayor discapacidad (según la puntuación en EDSS) presentan peor

rendimiento en los tests de evaluación neuropsicológicos (Sumowsky y cols., 2018; Sepulcre y cols., 2006).

En este contexto, Huijbregts y cols, en 2004, estudiaron los patrones de alteración cognitiva en las diferentes formas clínicas de la enfermedad. Encontraron que los pacientes con evolución remitente-recurrente realizaban mejor aquellos test que miden la velocidad de procesamiento, sugiriendo que la menor afectación de sustancia blanca favorecía la obtención de estos resultados; sin embargo, obtenían peores puntuaciones en los test que informan sobre la memoria de trabajo, la cual es muy sensible a la modulación catecolaminérgica y de citoquinas inflamatorias, implicadas en la fisiopatología de la enfermedad.

Además de los factores inherentes al curso o severidad de la enfermedad, existen otras causas implicadas en el peor rendimiento cognitivo de estos pacientes, tales como: la presencia de fatiga, trastornos del estado de ánimo o la administración de determinados fármacos que actúan sobre el SNC (Patti, 2009). Estos factores de confusión deberían ser adecuadamente detectados y tratados.

## **2.6.2 Evaluación neuropsicológica en la EM**

Dada la evidencia disponible de la afectación cognitiva que puede acontecer en el curso de la enfermedad y que puede presentarse incluso desde fases iniciales, hay un interés creciente para su valoración de forma rutinaria (Patti, 2009). Para ello, se han desarrollado diferentes instrumentos de valoración, basados en la evaluación de los dominios más afectados en la EM.

Uno de estos instrumentos más utilizado en clínica e investigación es la Batería Repetible Breve de test neuropsicológicos o BRNB (*Brief Repeateble Neuropsychological Battery*), diseñada por Rao y cols. (1991). Tiene una duración de aproximadamente 30-40 minutos. La sensibilidad es del 71% y la especificidad del 94%. Incluye las siguientes pruebas: el test de recuerdo selectivo (SRT) que valora memoria verbal; el test de recuerdo espacial 10/36, para memoria visoespacial; el test de

adiciones seriadas por audición (PASAT), para la velocidad de procesamiento y atención sostenida; el test de símbolos y dígitos (SDMT) para la velocidad de procesamiento, y el test de generación de palabras (WLG) para la fluencia verbal (Sumowski y cols 2018). Existe una versión en castellano y datos normativos para la población española (Sepulcre y cols., 2006).

Posteriormente, en 2001 tras un comité de expertos se desarrolla una nueva batería neuropsicológica, la Evaluación Mínima de la Función Cognitiva en EM o MACFIMS (*Minimal Assessment of Cognitive Function in MS*) (Benedict y cols., 2002). Esta nueva herramienta añade la evaluación de funciones ejecutivas y procesamiento visoespacial. Con una duración de aproximadamente 90 minutos, incluye además del SDMT y PASAT, los siguientes tests: prueba de clasificación de sistemas de función ejecutiva Delis Kaplan (D-KEFS); prueba de aprendizaje verbal de California, segunda versión (CVLT-II); versión revisada de la prueba de memoria visoespacial breve (BVMT-R); prueba de asociación de palabras orales controladas (COWA); y juicio de orientación de líneas (JOL)

Ambas evaluaciones neuropsicológicas, BRBN y MACFIMS, son comparables en su poder de discriminación entre la presencia/ausencia de deterioro cognitivo en pacientes con EM y por tanto apropiadas para su evaluación. El test más sensible es el SDMT, que forma parte de ambas baterías (Strober y cols., 2009).

Recientemente, dadas las dificultades asociadas a la evaluación neuropsicológica en condiciones de práctica clínica habitual, en 2012, un comité de expertos desarrolla una nueva batería de tests más breve, de unos 15 minutos de duración, y que puede ser realizado por personal sin entrenamiento en evaluación neuropsicológica. La Valoración Cognitiva Breve Internacional en EM o BICAMS (por sus siglas en inglés) está compuesta por tres de los siete test que forman la batería MACFIMS: el SDMT, la CVLT-II y BVMT-R.

Esta última batería no trata de sustituir una evaluación neuropsicológica formal cuando proceda, si no que está particularmente diseñada como screening y monitorización longitudinal del deterioro cognitivo en el curso de la enfermedad. Su aplicabilidad es más plausible en centros con menos medios y puede ser más fácilmente utilizada en

condiciones de práctica clínica habitual. En el mismo panel de expertos se reconoce que incluso si el tiempo disponible es menor, el test a utilizar como única herramienta sería el SDMT, por su mayor poder discriminativo entre sujetos con y sin deterioro cognitivo (Langdon y cols., 2012).

### **2.6.3 Fisiopatología del deterioro cognitivo en la EM**

Tal como sucede en la fatiga, la fisiopatología del deterioro cognitivo en la EM es desconocido. Las técnicas de neuroimagen avanzada han permitido aumentar significativamente los conocimientos en este campo, aunque falta todavía el nexo capaz de explicar con precisión el mecanismo exacto por el que se produce la alteración neuropsicológica.

Los primeros estudios se basaron en relacionar la localización anatómica de las lesiones inflamatorias cerebrales, en secuencias de RM potenciadas en T2 o en T1, con la alteración en determinados test cognitivos. Por ejemplo, en lesiones localizadas en regiones del cortex prefrontal se observa un peor rendimiento en pruebas que evalúan funciones ejecutivas o aquellas localizadas en lóbulo temporal se asocian con una mayor alteración mnésica (Guimaraes y Sá, 2012).

También las lesiones localizadas en sustancia gris, cada vez más reconocidas gracias a las secuencias DIR, o el grado de atrofia contribuyen a la alteración cognitiva. De hecho, se ha relacionado el grado de progresión de atrofia en sustancia gris en las etapas iniciales de la enfermedad con una mayor probabilidad de desarrollar deterioro psicológico en los siguientes 5 años (Summer y cols., 2008).

Sin embargo, las mejoras tecnológicas han permitido reconocer nuevos sustratos anatómicos en este campo. Por un lado las técnicas de tensor de difusión, que informan acerca de la integridad de las fibras nerviosas, han permitido identificar la existencia de daño ultraestructural en sustancia blanca de apariencia normal (Guimaraes y Sá, 2012). Por ejemplo, se ha observado que existe relación entre medidas anormales de tensor de difusión a nivel de cuerpo calloso y otros tractos que conectan con regiones del cortex

prefrontal con alteración en la atención, peor rendimiento en la memoria de trabajo y decremento en la velocidad de procesamiento (Rocca y cols., 2015). Por otro lado, al igual que sucede en el desarrollo de la fatiga, las técnicas de RM funcional demuestran que existe una diferencia en los patrones de activación y conectividad de determinados circuitos cerebrales, relacionado con el deterioro cognitivo en estos pacientes, aunque el recorrido de estos estudios todavía es corto y no contribuyen, en el momento actual, a resolver la brecha clínico-radiológica (Van Schependom y Nagels, 2017)

Para finalizar, en el contexto de la discrepancia mencionada entre la afectación radiológica y el diferente estado cognitivo que se observa entre diferentes pacientes, crece el interés en el concepto de reserva cognitiva. Esta podría definirse como la capacidad de optimizar o maximizar el rendimiento frente al daño cerebral, a través del reclutamiento de redes cerebrales, ya sean dentro del mismo circuito o involucrando circuitos alternativos. Esto implica que aquellos pacientes con mayor reserva cognitiva van a tolerar mejor el daño cerebral antes de desarrollar deterioro cognitivo (Stern, 2002).

La reserva cognitiva, en la actualidad, no puede ser medida directamente si no que se evalúa a través del estudio de variables relacionadas como la educación, la actividad laboral o de ocio. En un estudio reciente se ha observado que la presencia de deterioro cognitivo según los resultados de la batería neuropsicológica BICAMS, se relacionan con el grado de atrofia total y de sustancia gris y con el grado estimado de reserva cognitiva. Siendo las actividades de ocio (factor modificable) el ítem que más contribuye a la mayor reserva (Fenu y cols., 2018). Además, estudios longitudinales sugieren que la reserva cognitiva protege del declive de las funciones cognitivas, moderando el efecto del daño cerebral (Sumowsky y cols., 2014; Benedict y cols., 2010).

## 2.6.4 Fatiga y deterioro cognitivo

La interacción entre fatiga y deterioro cognitivo en la EM es motivo de debate (Rocca y cols., 2015). Se ha postulado que la presencia de fatiga podría afectar a la motivación y consecuente producir un menor rendimiento en las baterías neuropsicológicas (Heesen y cols., 2010); sin embargo, los estudios muestran resultados contradictorios. Así, hay estudios que demuestran relación entre la presencia de fatiga y un peor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas, especialmente aquellas que evalúan dominios específicos como atención o función ejecutiva (Heesen y cols., 2010; Diamond y cols., 2008); mientras que otros no encuentran tal asociación (Golan y cols., 2018; Niino y cols., 2014; Morrow y cols., 2009).

Además, hay que destacar el hecho de que las quejas cognitivas reportadas por los sujetos no siempre se correlacionan con los datos objetivos que se obtienen en la evaluación neuropsicológica. En esta línea, un estudio no encontró diferencias significativas en el rendimiento cognitivo al evaluar pacientes en momentos de mayor y menor fatiga, a pesar de que muchos de los individuos reportaban espontáneamente la sensación subjetiva de haber hecho una peor actuación en los test (Parmenter y cols., 2003). Otro estudio observó que los pacientes tratados para la depresión y fatiga mejoraban subjetivamente su rendimiento cognitivo, si bien, no se obtuvieron diferencias objetivas en los test neuropsicológicos pre y postratamiento (Kisinger y cols., 2010).

Los estudios longitudinales disponibles que evalúan fatiga y cognición son escasos y con períodos de seguimiento relativamente cortos. Los resultados obtenidos son dispares. Morrow y cols., (2009), no observaron cambios en la evaluación cognitiva en relación a los cambios en el estado o severidad de la fatiga; sin embargo, otro estudio en el que se evaluaba la relación de ambas condiciones en pacientes que recibían Natalizumab demostró una correlación negativa, de forma que el progresivo declive cognitivo se asociaba a una mayor puntuación en las escalas de fatiga utilizadas (Wilken y cols., 2013).

## 2.7 IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LA FATIGA

La mayoría de los estudios sobre la fatiga relacionada con la EM están basados en estudios transversales que evalúan su relación con la discapacidad y otras comorbilidades como depresión o trastornos del sueño. Sin embargo, está menos estudiado el papel que la fatiga desempeña en el curso de la enfermedad, como factor o marcador pronóstico. Los estudios disponibles, además, muestran resultados contradictorios, impidiendo determinar si la presencia de fatiga podría ser un marcador de peor evolución a largo plazo.

Se ha estudiado la posibilidad de que la presencia de fatiga pudiera implicar una mayor probabilidad de desarrollar posteriormente la enfermedad. Así, en un estudio para evaluar si la existencia de fatiga puede predecir el desarrollo de EM clínicamente definida, Berger y cols. (2013), analizaron de forma retrospectiva datos de pacientes con reciente diagnóstico de EM en una cohorte poblacional (seleccionados por el código para diagnóstico de EM según la clasificación CIE-9). De los casi 5300 pacientes con este diagnóstico y con una cobertura de seguimiento previa de al menos 3 años, el 30% aproximadamente tenían un diagnóstico de fatiga anterior al inicio de la EM y el 38% de éstos era el primer síntoma que aparecía relacionado con la enfermedad, concluyendo que la presencia de fatiga, en ocasiones, podría augurar el desarrollo de la enfermedad. Estos resultados han sido replicados en un estudio posterior, recientemente publicado, en el que se comparó sujetos con un diagnóstico de EM o SCA frente a controles. Los pacientes con enfermedad desmielinizante presentaban mayor tasa de registros médicos relacionados con fatiga en los años previos a la fecha del diagnóstico neurológico, sugiriendo la probabilidad de una fase prodrómica de la enfermedad (Disanto y cols., 2018).

En los pacientes con síndrome clínico aislado, tal y como se ha expuesto anteriormente, se consideran principales factores de mal pronóstico para el desarrollo posterior de la enfermedad, la presencia de BOC y la mayor carga lesional en la neuroimagen (Tintoré y cols., 2015). En el contexto del síndrome clínico aislado, un estudio evaluó la presencia de fatiga en la evolución de estos pacientes encontrando que aquellos que la

presentaban tenían mayor probabilidad de presentar nuevos ataques, convirtiendo a una EM clínicamente definida, y además el tiempo en alcanzar el nuevo diagnóstico era menor frente a aquellos que no la presentaban (Runia y cols., 2015). Posteriormente en otro estudio del mismo grupo se replica este resultado con un mayor número de pacientes y un seguimiento más largo. Además observan que tras el segundo ataque se produce un incremento en la puntuación de la escala FSS, utilizada para evaluar la fatiga, para posteriormente permanecer estable en el tiempo. Si bien no encontraron diferencias significativas entre la severidad de fatiga al momento del primer ataque y el posterior desarrollo de discapacidad según EDSS, si se observó una tendencia de 0.9 unidades más en escala EDSS en aquellos pacientes inicialmente más fatigados. (Van der Vuurst de Vries y cols., 2018).

En el contexto de pacientes diagnosticados de EM los resultados son contradictorios. Koch y cols., (2008), estudiaron el efecto de la fatiga y la depresión en la discapacidad a largo plazo, durante un periodo de estudio de 10 años. No encontraron relación entre una mayor discapacidad (según EDSS) ni mayor tasa de desarrollar EM secundariamente progresiva entre aquellos pacientes que presentaron fatiga y/o depresión en la cohorte inicial. Además las tasas de fatiga y depresión permanecieron similares, durante todo el periodo, mientras que la discapacidad empeoró significativamente, sugiriendo que otros mecanismos diferentes de la degeneración axonal progresiva subyace en la fisiopatología de la fatiga y la depresión.

En línea similar, otro estudio con al menos 3 años de seguimiento evaluó el cambio en el estado de discapacidad (estabilidad/mejoría de EDSS vs. empeoramiento) y la presencia de fatiga (utilizando la escala EMIF), depresión o calidad de vida al inicio del estudio. Solo la dimensión física de la EMIF se relacionaba con un mayor riesgo de empeoramiento de la discapacidad, sin encontrar diferencias significativas con el resto de variables analizadas (Debouverie y cols., 2008).

Contrariamente Cavallari y cols., (2016), en un estudio retrospectivo con cobertura al menos 3 años, si encuentran relación entre la puntuación total de la EMIF y de sus diferentes dimensiones (física, mental y psicosocial) y el riesgo de alcanzar una discapacidad moderada, pero no con la tasa anualizada de brotes. La puntuación total de la escala era un predictor de conversión futura a EDSS > o igual a 3, permaneciendo

significativa tras ajustar por EDSS, presencia de depresión y administración de tratamiento.

En resumen, la evidencia disponible sugiere que la fatiga es inherente a la enfermedad, aunque el papel que juega en la evolución de la misma no está aclarado. Estudios de historia natural a largo plazo junto con el avance en el conocimiento de los mecanismos de daño cerebral subyacentes a la enfermedad aportarán mayor información acerca del valor pronóstico de la fatiga en la EM.



### **3. EXPERIENCIA PREVIA DEL ESTUDIO DE FATIGA EN PACIENTES CON EM EN NUESTRO CENTRO**



## **CAPÍTULO 3. EXPERIENCIA PREVIA DEL ESTUDIO DE FATIGA EN PACIENTES CON EM EN NUESTRO CENTRO**

Entre Noviembre de 1999 y Julio de 2000, en nuestro centro, la Unidad de Enfermedades Desmielinizantes del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, Alarcia y cols. (2002), llevaron a cabo un estudio que tenía como objetivo conocer los factores relacionados con la presencia de fatiga crónica en una serie hospitalaria de pacientes con EM. Para ello se recogieron pacientes con EM, atendidos de forma consecutiva en la Unidad referida, que cumplían los siguientes criterios de inclusión: EM clínicamente definida (RR o SP), duración de la EM superior a dos años y ausencia de recaídas en el último mes.

Se analizaron las siguientes variables: presencia de fatiga crónica, datos demográficos generales, puntuación de los distintos sistemas funcionales y EDSS, puntuación en Escala de Estado de Incapacidad (ISS) y en Escala de Situación Social (ESS), actividad en el año previo (medido por número de brotes y/o empeoramiento de más de 1 punto en escala EDSS), tratamiento modificador de la enfermedad recibido, Escala de Depresión de Hamilton e Índice de Calidad de Sueño de Pittsburg (PSIQ).

Se recogieron un total de 100 pacientes, 72 mujeres y 28 varones, con edad media de  $39,27 \pm 10,4$  años. El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de  $11,2 \pm 7,9$  años y el grado de discapacidad según la escala EDSS fue de  $2,54 \pm 1,9$ . Un 88 % presentaban una forma clínica remitente-recurrente y un 12% secundariamente progresiva. El 59% de los enfermos se encontraban bajo tratamiento mediante interferón beta.

Del total de la muestra el 54% de los pacientes referían fatiga crónica y la mayoría consideraban que era uno de los principales problemas asociados a su enfermedad. La puntuación media en la Escala de evaluación de fatiga EMIF, para aquellos que la referían fue de  $40 \pm 15,9$ .

Tras analizar las variables anteriormente referidas entre ambos grupos (con y sin fatiga) se obtuvo que la fatiga crónica era un síntoma frecuente entre los pacientes con EM, constituyendo uno de los síntomas más incapacitantes de su enfermedad. Resultó independiente del grado de afectación neurológica, de la actividad de la enfermedad en el último año, del tiempo de evolución y de la forma clínica, así como de la existencia de trastornos de sueño. La depresión fue la única variable que se relacionó con la presencia de fatiga crónica entre estos enfermos, de forma que, la existencia de depresión multiplicaba por 3,6 la probabilidad de sufrir fatiga crónica.

Habiendo transcurrido más de 15 años desde el estudio detallado anteriormente, se plantea el presente estudio para evaluar si la presencia y severidad de la fatiga crónica se ha comportado como un marcador de peor pronóstico evolutivo a largo plazo en esta serie de pacientes.





## **4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**



## CAPÍTULO 4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

### 4.1 JUSTIFICACIÓN

En las últimas décadas hemos asistido a un notable incremento del conocimiento de la fisiopatología y del manejo de la EM. La implicación de múltiples componentes inmunológicos en la patogenia de la enfermedad, el avance en el descubrimiento de nuevos genes implicados, el desarrollo de nuevas técnicas de neuroimagen o la disponibilidad de múltiples tratamientos modificadores del curso de la enfermedad, son algunos de los campos en los que se ha avanzado considerablemente.

Sin embargo, de vuelta a la rutina, en el día a día de la consulta diaria, nos encontramos con que los pacientes siguen teniendo una peor calidad de vida. Los neurólogos y demás especialistas implicados, nos hemos centrado en manejar los síntomas visibles de la enfermedad: hemos reducido la posibilidad de brotes y lesiones de resonancia, hemos prevenido, o al menos disminuido, la discapacidad ... pero el paciente con EM sigue refiriendo una menor percepción de salud, se queja de alteraciones de memoria, de problemas del estado de ánimo o de fatiga desproporcionada e incapacitante.

Mientras los clínicos ponemos el foco fundamentalmente en la discapacidad física, los pacientes, además, dan gran relevancia a la vitalidad, al dolor o a la salud mental y emocional, poniendo de manifiesto la discrepancia entre las percepciones del médico y las del paciente (Ysraelit y cols., 2018).

Uno de estos síntomas es la fatiga y es el foco del presente estudio. A pesar de la amplia evidencia disponible, seguimos sin saber cómo se produce o como tratarla eficazmente y no somos capaces de establecer firmes conclusiones acerca de sus implicaciones en la enfermedad. Sin embargo, lo que si está claro es que la fatiga disminuye la calidad de vida de los pacientes, reduce la capacidad de trabajar y la vida social o de ocio (Flensner y cols., 2013; Krupp y cols., 1988a).

El hecho de que en los últimos años se hayan realizado varios estudios acerca de la implicación de la fatiga en el pronóstico de los pacientes, sugiriendo que aquellos pacientes con fatiga pueden alcanzar mayores tasas de discapacidad y que ésta forma parte, incluso, de la fase pre-diagnóstico, ha derivado en que nos planteemos el papel que ésta juega en la evolución a largo plazo. Estudios con periodos amplios de seguimiento, son difíciles de realizar debido a los recursos necesarios y a las pérdidas que se generan, especialmente aquellos diseñados de forma prospectiva. En nuestro caso, contar con una cohorte de pacientes con y sin fatiga, evaluados formalmente al inicio del periodo de estudio y que han sido seguidos regularmente en la consulta, nos permite hacernos una idea de la evolución que han llevado estos pacientes y las diferencias entre ambos grupos, aunque, claro está, con las limitaciones que conlleva una evaluación retrospectiva.

Así pues, el objetivo de estudiar la fatiga, surge de la necesidad de explicar uno de los síntomas más prevalentes en la EM, sus componentes y su implicación en la evolución de la enfermedad, de forma que, se puedan poner los medios necesarios para su detección y tratamiento precoz, con el fin último de modificar el curso de la enfermedad y evitar el deterioro del estado de salud.

## **4.2 OBJETIVOS**

### **4.2.1 Objetivo principal**

El objetivo principal del presente estudio es evaluar si la presencia de fatiga crónica predice una peor evolución en pacientes con EM.

### **4.2.2 Objetivos secundarios**

- Conocer las diferencias entre la evolución de pacientes con y sin fatiga en relación con la acumulación de discapacidad y el desarrollo de formas secundariamente progresivas a largo plazo.
- Evaluar la relación de fatiga crónica con los brotes clínicos de la enfermedad.
- Estudiar si existen diferencias en la respuesta al tratamiento modificador de la enfermedad de los pacientes con y sin fatiga.
- Estudiar si existen diferencias en mantener el estado de no evidencia de actividad de la enfermedad en función de la presencia/ausencia de fatiga crónica.
- Evaluar la relación de fatiga crónica y el desarrollo de deterioro cognitivo a largo plazo.
- Estudiar la evolución de la enfermedad en una cohorte seguida a largo plazo, especialmente en el desarrollo de formas progresiva, en condiciones de práctica clínica habitual.
- Analizar la mortalidad y sus causas.



## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **CAPÍTULO 5. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **5.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

El presente trabajo fue diseñado como un estudio analítico, observacional, de cohortes retrospectivo.

### **5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO**

#### **5.2.1. Descripción de la muestra**

La muestra de nuestro estudio estaba compuesta por 100 sujetos diagnosticados de Esclerosis Múltiple clínicamente definida y atendidos en las consultas de la Unidad de Enfermedades Desmielinizantes del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, en los que se estudió la presencia o ausencia de fatiga crónica, entre Noviembre de 1999 y Mayo de 2000. De estos 100 sujetos, 53 presentaban fatiga crónica respecto a 47 que no la presentaban.

Del total de la muestra se excluyeron, para el presente estudio, aquellos pacientes con forma clínica secundariamente progresiva en el estudio inicial y los que perdieron el seguimiento de su enfermedad en nuestro centro durante el periodo de observación. 85 pacientes, que no presentaban estos criterios formaron la muestra final del presente estudio.

Estos sujetos fueron seguidos evolutivamente hasta el año 2017, en régimen semestral, de acuerdo a la práctica clínica habitual de nuestro centro para esta enfermedad. Los datos relativos a su estado de salud y evolución de la enfermedad quedan recogidos en una base de datos de uso en la consulta y en la historia clínica del Hospital, en soporte papel.

En los casos en los que los sujetos habían fallecido, se recopiló toda la información disponible en los registros recogidos en dicho historial clínico.

## **5.2.2 Criterios de inclusión y exclusión de la valoración inicial (estudio de 1999-2000)**

- Criterios inclusión
  - Diagnóstico de EM clínicamente definida según los criterios de Poser y cols., (1983).
  - Forma clínica remitente-recurrente o secundaria progresiva.
  - Duración de la enfermedad superior a 2 años.
  - En los casos de EM remitente-recurrente, enfermedad en remisión, sin cambios clínicos en el último mes.
  - Los pacientes, que se encontraban bajo tratamiento con interferón, debían llevar al menos tres meses con dicho tratamiento.
  - Puntuación menor o igual a 7 en la escala EDSS.
  - Aceptaron participar y firmaron el Consentimiento informado.
- Criterios exclusión
  - Pacientes que declinaron participar en el estudio y no firmaron el consentimiento informado.
  - Existencia de procesos intercurrentes que pudieran alterar las medidas de las variables previstas.
  - Imposibilidad física o cognitiva para completar los cuestionarios.

## **5.2.3 Criterios de inclusión y exclusión del estudio actual**

- Criterios inclusión
  - Pacientes diagnosticados de Esclerosis Múltiple que participaron en el estudio que se realizó previamente en nuestro centro.
  - Pacientes con forma clínica remitente-recurrente en la valoración inicial.
  - Aceptaron participar y firmaron el Consentimiento informado.

- Criterios exclusión

- Pacientes que declinaron participar en el estudio.
- Pacientes con forma clínica secundariamente progresiva en el estudio inicial.
- Pacientes que perdieron el seguimiento de su enfermedad en nuestro centro en las consultas rutinarias.

## 5.3 VARIABLES DE ESTUDIO

### 5.3.1 Variables recogidas en la valoración inicial

- Presencia de fatiga crónica y su impacto según escala EMIF

Para evaluar si los pacientes tenían fatiga o no, se empleó el criterio propuesto por el Multiple Sclerosis Council (1998), que la define como: *“falta subjetiva de energía física o psíquica que es percibida por el individuo o cuidador y que interfiere con sus actividades habituales o deseadas. La fatiga está presente en un total del 50% de los días de más de 6 semanas y limita la actividad funcional o la calidad de vida del paciente”*.

Se midió como una variable cualitativa dicotómica: si/no.

En aquellos pacientes con respuesta afirmativa se midió su impacto según la escala EMIF (ver apartado 2.5 Escalas de Valoración de fatiga).

Se midió la puntuación de la escala global, como variable cuantitativa discreta, que puede abarcar valores de 0 a 84.

- Presencia de depresión según escala de Hamilton.

Esta escala consta de 17 ítems, los cuales tienen entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0 – 2 o de 0 – 4 respectivamente. La puntuación total abarca de 0 a 52, considerando la mayoría de los autores que no existe depresión con valores inferiores a 8.

Cuenta con una versión validada en castellano (Ramos-Brieva y Cordero, 1986), que fue la empleada en la valoración inicial.

- Situación de la EM: se recogieron las siguientes variables relacionadas con la enfermedad
  - Forma clínica de la enfermedad: Se consideraron las categorías remitente-recurrente o secundaria progresiva, de acuerdo a la clasificación de Lublin y Reingold (1996).
  - Tratamiento modificador de la enfermedad en ese momento  
Dado que todos los pacientes con tratamiento en ese momento recibían tratamiento con Interferón, ésta se midió como variable dicotómica.

### **5.3.2 Variables analizadas en el estudio actual**

#### ***5.3.2.1 Variables demográficas y clínicas de la EM***

- Edad en la visita inicial. Se midió como variable cuantitativa continua y como variable dicotómica, categorizada según fueran  $<$  o  $\geq$  40 años.
- Sexo
- Año de diagnóstico de la enfermedad y del primer síntoma

#### ***5.3.2.2 Variables relacionadas con el curso de la enfermedad***

- Número de brotes clínicos en el periodo de estudio y en el total de la enfermedad
- Puntuación en escala de discapacidad ampliada de Kurtzke o EDSS

La escala EDSS (Ver apartado 1.6. Escalas de valoración en la EM) se puntuó de acuerdo a los valores que se alcanzan de la combinación de ocho sistemas funcionales y la capacidad de ambulación.

Mediante la exploración física y anamnesis se evalúan los siguientes sistemas funcionales:

- piramidal
- tronco-encéfalo
- cerebeloso
- sensitivo
- esfinteriano
- visual
- mental
- otros

En función de la afectación y la severidad de los mismos recibe una puntuación entre 0 y 5 ó 6 (salvo para el sistema otros: 0 o 1 en función de la ausencia o presencia de otros síntomas)

Se recogió para cada paciente la puntuación anual de EDSS a lo largo del periodo de estudio. No se tuvieron en cuenta posibles incrementos debidos a brotes cuando en las visitas siguientes presentaban una menor puntuación.

Se analizó también a aquellos pacientes que alcanzaron una discapacidad moderada, EDSS 4, como variable dicotómica (si/no).

EDSS	Definición
0	Examen neurológico normal (todos los SF grado 0, se acepta grado 1 en mental)
1	Sin discapacidad. Signos mínimos en 1 SF (grado 1 en un SF salvo mental)
1,5	Sin discapacidad. Signos mínimos en > 1 SF (más de 1 grado 1, salvo mental)
2	Discapacidad mínima en 1 SF (1 SF grado 2, el resto grados 0 o 1)
2,5	Discapacidad mínima en 2 SF (2 SF grado 2, el resto grados 0 o 1)
3,0	Discapacidad moderada en 1 SF (1 SF grado 3, el resto grados 0 o 1), o discapacidad leve en 3 o 4 SF (3 o 4 SF grado 2, el resto 0 o 1)
3,5	Completamente ambulatorio pero con discapacidad moderada en un SF (1 grado 3) y 1 o 2 SF grado 2; o 2 SF grado 3; o 5 grados 2 (el resto 0 o 1)
4,0	Completamente ambulatorio sin ayuda, activo unas 12 horas al día a pesar de una discapacidad relativamente grave que consiste en 1 SF grado 4 (el resto 0 o 1), o combinaciones de grados menores que exceden los límites de los puntos anteriores. Capaz de caminar sin ayuda ni descanso unos 500 metros
4,5	Completamente ambulatorio sin ayuda, capaz de trabajar un día completo, puede tener algunas limitaciones o requerir asistencia mínima; caracterizado por una discapacidad relativamente grave que generalmente consiste en 1 SF grado 4 (el resto 0 o 1), o combinaciones de grados menores que exceden los límites de los puntos anteriores. Capaz de caminar sin ayuda ni descanso unos 300 metros
5,0	Camina sin ayuda ni descanso unos 200 metros; discapacidad suficientemente grave para alterar las actividades diarias. Generalmente equivale a 1 SF grado 5 solo, el resto 0 o 1; o combinaciones de grados menores que exceden las especificaciones del grado 4,0
5,5	Camina sin ayuda ni descanso unos 100 metros; discapacidad suficientemente grave para impedir las actividades diarias. Generalmente equivale a 1 SF grado 5 solo, el resto 0 o 1; o combinaciones de grados menores que exceden las especificaciones del grado 4,0
6,0	Requiere ayuda intermitente o unilateral constante (bastón, muleta u otra ayuda) para caminar unos 100 metros con o sin descanso. Las equivalencias habituales en SF son combinaciones con más de 2 SF grado 3+
6,5	Requiere ayuda bilateral constante (bastón, muleta u otra ayuda) para caminar unos 20 metros sin descanso. Las equivalencias habituales en SF son combinaciones con más de 2 SF grado 3+
7,0	Incapaz de caminar más de 5 metros incluso con ayuda, limitado a silla de ruedas; se propulsa sin ayuda en una silla de ruedas estándar y realiza las transferencias solo. Los SF equivalentes son combinaciones con más de 1 SF grado 4+; muy raramente, grado 5 en piramidal de forma aislada
7,5	Incapaz de caminar más de unos pocos pasos, limitado a silla de ruedas, puede requerir ayuda para las transferencias, se desplaza solo pero no puede desplazarse en una silla estándar un día completo; puede requerir una silla con motor. Los SF equivalentes son combinaciones con más de 1 SF grado 4+
8	Básicamente limitado a la cama, silla o silla de ruedas, pero puede estar fuera de la cama la mayor parte del día; conserva muchas funciones de autocuidado; generalmente mantiene el uso efectivo de los brazos. Los SF equivalentes habituales son combinaciones, generalmente 4+ en varios sistemas
8,5	Básicamente limitado a la cama gran parte del día, tiene cierto uso efectivo de los brazos, conserva algunas funciones de autocuidado. Los SF equivalentes habituales son combinaciones, generalmente 4+ en varios sistemas
9,0	Paciente encamado incapacitado, puede comunicarse y comer. Los SF equivalentes habitualmente son combinaciones, sobre todo grado 4+
9,5	Paciente encamado incapacitado, incapaz de comunicarse de forma efectiva o comer/tragar. Los SF equivalentes habituales son combinaciones, casi todos grado 4+
10	Muerte debida a EM

**Tabla 5.1. Escala de discapacidad ampliada de Kurtzke. (Modificada de Kurtzke y cols., 1983).**

- Puntuación en la Escala de Severidad de la EM o MSSS

Esta escala se desarrolló para dar una aproximación de la severidad de la EM teniendo en cuenta el valor de EDSS y el tiempo de evolución de la enfermedad, desde su inicio, en un momento dado (Roxburgh y cols., 2005). Esta herramienta permite estratificar a los pacientes en diferentes deciles de gravedad de progresión en función de la puntuación obtenida, desde el primer decil (baja severidad) al décimo decil (mayor severidad de progresión).

Esta variable cuantitativa se midió al inicio y al final del periodo de estudio.

- Desarrollo de forma clínica secundariamente progresiva

Se consideró que un sujeto desarrolló una forma secundaria progresiva cuando se objetivó durante el seguimiento, un incremento en la discapacidad medida por la escala EDSS mayor a 1 puntos para una puntuación de EDSS  $\leq 5,5$  o mayor a 0,5 punto para EDSS  $\geq 6$ , en ausencia de brotes y confirmada esta progresión en un plazo mayor o igual a 6 meses

Se midió como variable cualitativa dicotómica: si/no

En los casos de conversión a esta forma clínica, se recogió también el año del cambio de diagnóstico.

- Año de exitus y causa en caso de haberse producido. La causa se evalúo como variable dicotómica: debida a la EM/ no debida a la EM.

### **5.3.2.3 Variables relacionadas con la evaluación del deterioro cognitivo**

Se estudió la presencia/ausencia de deterioro cognitivo según la batería repetible breve de test neuropsicológicos o BRNB (Ver apartado 2.6.2. Evaluación neuropsicológica en la EM), cuando ésta se hubiera evaluado.

Los pacientes fueron remitidos a esta evaluación cuando durante la entrevista el paciente espontáneamente refería quejas cognoscitivas o cuando el facultativo responsable consideraba que podía estar afectado.

Los estudios se realizaron por una neuropsicóloga que colabora en la Unidad de Enfermedades Desmielinizantes de nuestro centro, con experiencia en evaluación neuropsicológica en pacientes con EM.

Los test incluidos y el orden de administración se describen a continuación:

#### **1º. SRT (Selective Reminding Test)**

Es una prueba de aprendizaje de una lista verbal que discrimina entre memoria a corto y largo plazo. También examina la consistencia de la recuperación de la memoria a largo plazo. Se hacen seis intentos de aprendizaje de una lista de palabras, refrescando solo las palabras no aprendidas en los sucesivos intentos. Tras la realización del PASAT (que se describe posteriormente) se solicita al paciente que recuerde de nuevo las palabras (recuerdo diferido).

#### **2º. 10/36 SRT (Spatial Recall Test)**

Es un test desarrollado para evaluar el aprendizaje visoespacial y el recuerdo diferido. Se muestra un tablero al paciente con diez fichas colocadas durante diez segundos, posteriormente se coloca un tablero vacío frente al paciente para que coloque las diez fichas en la misma localización a la mostrada. Se realizan tres intentos de aprendizaje. Despues de la evaluación del recuerdo diferido del SRT se solicita al paciente que coloque de nuevo las fichas en el tablero (recuerdo diferido).

### 3º. SDMT (Symbol Digit Modalities Test)

En una herramienta para evaluar la atención sostenida y la concentración, que consiste en convertir símbolos dispuestos en una matriz en números de acuerdo a una clave establecida. Se realiza la versión oral y se desarrolla durante 90 segundos.

### 4º. PASAT (Pacer Auditory Serial Addition Test)

Este test mide la atención sostenida y la velocidad de procesamiento de la información. Debe disponerse de una grabación en la que se nombran diferentes cifras a un intervalo de 3 segundos. Se pide al paciente que sume cada cifra con la inmediatamente anterior y apunte el resultado, repitiendo esta operación para cada una de las cifras dictadas. El resultado se obtiene de cada una de las sumas correctas del total de 60 preguntadas.

### 5º. Recuerdo diferido del SRT

Se pide al paciente que recuerde la lista de palabras aprendidas al inicio de la evaluación.

### 6º. Recuerdo diferido del 10/36 SRT

Se coloca frente al paciente de nuevo el tablero vacío y se solicita que vuelva a posicionar las fichas.

### 7º. WLG (World List Generation)

Es una prueba de generación de palabras, para evaluar la fluencia verbal. Se pide al paciente que diga tantas palabras como pueda de una categoría dada durante 90 segundos.

Una vez acabada la batería se recoge la puntuación de los diferentes test y se compara con datos normativos, estableciendo el número de desviaciones estándar por debajo de lo esperado para la población de referencia.

Para nuestro estudio consideramos que existía deterioro cognitivo cuando había una puntuación de menos dos desviaciones estándar en dos o más de los test administrados (Sepulcre y cols., 2006).

En el mismo momento en que se realizó la evaluación neuropsicológica, se evaluaron las alteraciones del estado de ánimo, de acuerdo a la práctica clínica habitual. Como se ha comentado anteriormente, en nuestro centro se utiliza la Escala de Depresión de Hamilton.

#### ***5.3.2.4. Variables relacionadas con el tratamiento de la enfermedad***

- Número de tratamientos recibidos durante el periodo de observación

- Escalada de tratamiento a fármacos de segunda línea

Se midió como variable cualitativa dicotómica: si/no

- Causa de retirada de tratamiento

Se establecieron las siguientes categorías posibles:

- Fallo terapéutico (respuesta sub-óptima)
- Efectos secundarios
- Otros motivos (deseo del paciente, enfermedades intercurrentes..)

- Evaluación de No Evidencia de Actividad de la Enfermedad (NEDA)

Para este estudio se valoró el NEDA-3, es decir, se consideró que no existía evidencia de actividad en el conjunto de: nuevos brotes, progresión según EDSS o nuevas lesiones en RM cerebral. Se midió como variable dicotómica: si/no.

En el caso de pérdida del estado de NEDA, se registró el año y el motivo de entre los tres elementos del constructo.

## **5.4 ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **5.4.1 Entrada y gestión de datos informáticos**

Se elaboró una hoja de datos en fichero Excel con las variables a estudio y desde éste se exportó al programa estadístico SSPS (Statistical Package for the Social Sciences), v 15.0, para su procesamiento matemático.

### **5.4.2 Estadística descriptiva**

La distribución de las variables cuantitativas se estudiaron analizando las medias de posición y dispersión más relevantes: media, mediana y desviación estándar. Para las variables cualitativas se calcularon las distribuciones de frecuencias. Para su representación gráfica se emplearon gráficos de barras y de sectores.

### **5.4.3 Análisis inferencial**

Para analizar la existencia o no de asociaciones entre las variables que fueron estudiadas, se realizaron diversas pruebas estadísticas que se exponen a continuación, exigiéndose en todos los casos para considerar un resultado como estadísticamente significativo la obtención de un nivel de significación “p” < 0,05.

La evaluación de posibles relaciones entre variables cualitativas se realizaron mediante tablas de contingencia y la prueba estadística de Chi Cuadrado, aplicando cuando fue necesaria la prueba exacta de Fisher.

Para el estudio de asociaciones entre una variable cualitativa y otra cuantitativa se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes y relacionadas. En los casos en los que las variables no cumplían criterios de normalidad (según test de Kolmogorov-Smirnov) se empleó el test U de Mann-Whitney.

Con el objeto de relacionar una variable dependiente cuantitativa con varias variables independientes se empleó la regresión lineal múltiple y en el caso de variables dependientes cualitativas (dicotómicas) se utilizó la regresión logística binaria. En ambos casos se empleó el método hacia delante para encontrar las variables más significativas.

Para el estudio de la aparición de eventos (desarrollo de forma SP, EDSS 4 y NEDA) se utilizaron curvas de supervivencia Kaplan-Meier y el test estadístico de Log Rank y la regresión de Cox.

## **5.5 ASPECTOS ÉTICOS**

Se garantizó la confidencialidad de los datos personales de acuerdo a la Ley Orgánica 15/99 de protección de datos de carácter personal (LOPD).

Para el estudio se creó una base de datos en formato Excel, donde los sujetos de investigación fueron identificados numéricamente de forma correlativa, siendo el investigador principal el único que conocía la asociación de tal identificación con el número de historia clínica e iniciales del paciente.

Los pacientes fueron informados del estudio y se solicitó la lectura y firma del consentimiento informado. En este documento se dejaba constancia de los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación. Excepcionalmente en algún caso en que los pacientes por dificultades físicas no pudieron acudir a las consultas del hospital, se solicitó consentimiento verbal mediante entrevista telefónica.

El proyecto de investigación recibió dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón.





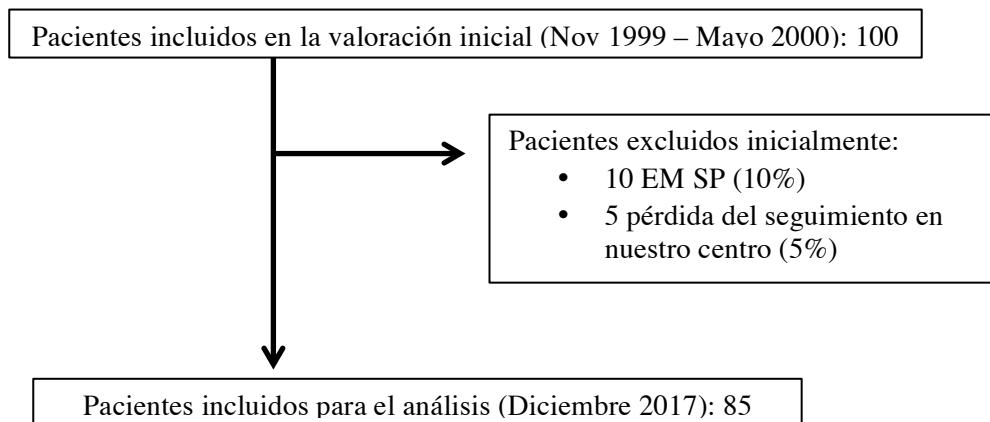
## **6. RESULTADOS**



## CAPÍTULO 6. RESULTADOS

### 6.1 MUESTRA FINAL DEL ESTUDIO

Tal como se ha expuesto en el apartado de Material y Métodos (5.2.1. Descripción de la muestra), de los 100 pacientes en los que inicialmente se estudió la presencia de fatiga crónica en nuestro centro, diez se excluyeron del análisis por presentar una forma clínica inicial secundariamente progresiva y cinco por pérdida del seguimiento de su enfermedad en nuestro centro. Los pacientes restantes (N = 85), fueron seguidos desde la evaluación inicial en Noviembre de 1999 – Mayo de 2000; hasta 31 de Diciembre de 2017 (fecha de fin de estudio) (Figura 6.1.)



**Figura 6.1. Diagrama de flujo con los pacientes incluidos y excluidos y las razones de exclusión.**

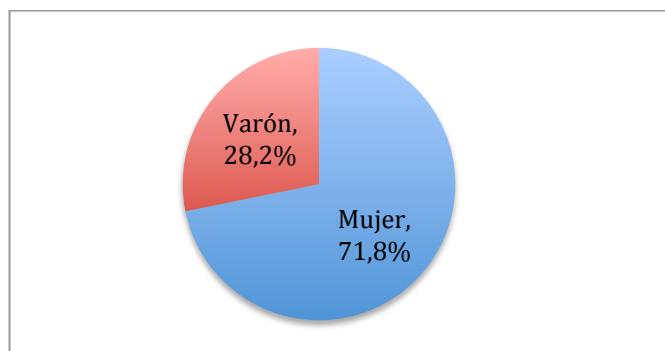
EM SP: Esclerosis múltiple secundariamente progresiva

## 6.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

### 6.2.1 Descripción de variables sociodemográficas

Se analizaron un total de 85 pacientes.

En la distribución por sexos, 61 (71,8%) eran mujeres y 24 (28,2%) varones, con una ratio mujer/varón de 2,5:1.



**Figura 6.2. Distribución de la muestra por sexo.**

La edad media, en la visita basal, fue de  $38,53 \pm 10,30$ . La media y desviación típica de edad al primer síntoma y al diagnóstico se muestra en la Tabla 6.1.

<i>Edad</i>	<b>N = 85</b>
<b>Edad 1º síntoma (años)</b>	$28,73 \pm 8,68$
<b>Edad al diagnóstico (años)</b>	$34,16 \pm 9,09$
<b>Edad visita basal (años)</b>	$38,53 \pm 10,30$

**Tabla 6.1. Media y D.T. de la variable edad para la muestra.**

La edad media de la muestra al término del estudio (2017) fue de  $55,32$  años  $\pm 9,25$ , con un mínimo de 33 años y un máximo de 84 años.

## 6.2.2 Descripción de las variables relacionadas con la EM

### 6.2.2.1 Tiempo de evolución de la EM

El tiempo medio de evolución de la EM desde el primer síntoma de la enfermedad a la visita basal fue de  $10,80 \pm 7,31$  años y desde el diagnóstico a la visita basal de  $5,36 \pm 4,22$  años.

En el 44,7% de los pacientes el diagnóstico de EM clínicamente definida se había realizado en los 5 años previos.

### 6.2.2.2. Brotes clínicos

El número medio de brotes en el periodo de observación (1999-2000 a 2017) fue de  $3,87 \pm 3,56$  y a lo largo de la enfermedad (desde el primer síntoma) de  $8,75 \pm 5,05$ .

En relación al primer brote de la EM, se recogió información según su inicio monofocal/multifocal. El 75,3% de los pacientes presentaron un inicio monofocal frente al 24,3% con inicio multifocal.

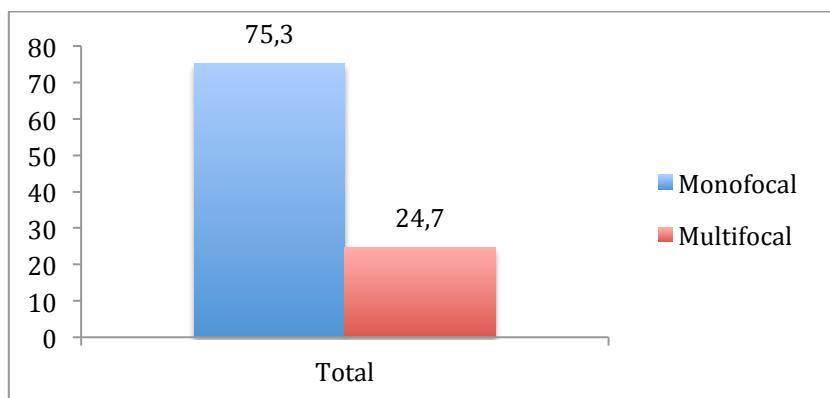
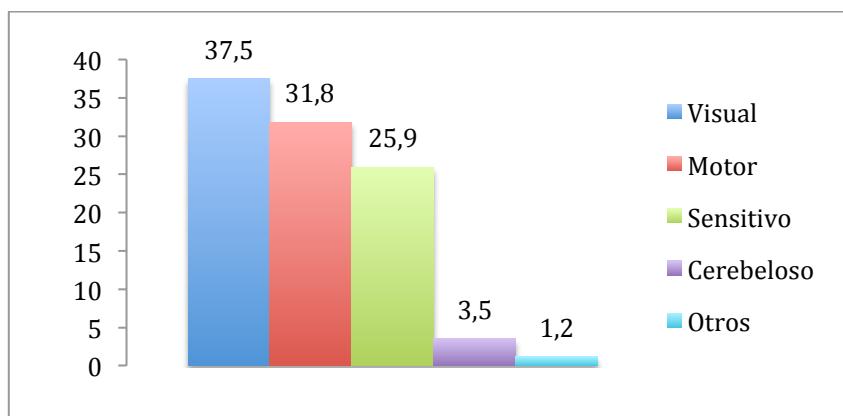


Figura 6.3. Porcentaje de pacientes según forma del brote inicial.

El síntoma inicial predominante fue la afectación visual (37,5%), seguido de la afectación del sistema piramidal (31,8%) y sensitivo (25,9%).



**Figura 6.4. Porcentaje de pacientes para el total y cada grupo según síntoma inicial.**

#### **6.2.2.3 Evolución de la discapacidad**

El grado de discapacidad medio según la escala EDSS en el momento de la valoración basal fue de  $2,34 \pm 1,7$ . A fecha fin de estudio fue de  $4,39 \pm 2,3$ .

En relación al grado de severidad, según la escala MSSS, al inicio del estudio los pacientes se situaban en el 3º decil (2,85) y al final del estudio, en el 4º decil (3,38).

En la tabla 6.2. se muestra el grado de discapacidad medido según la escala EDSS en la evaluación inicial, al final de cada lustro y a fecha fin de estudio. También se muestra la puntuación en escala de severidad MSSS al principio y final del periodo.

	2000 inicial	2005	2010	2015	2017 final
N	85	84	78	76	75
EDSS (media $\pm$ DS)	$2,27 \pm 1,7$	$3,20 \pm 2,4$	$3,62 \pm 2,3$	$4,04 \pm 2,2$	$4,39 \pm 2,3$
MSSS (media $\pm$ DS)	$2,85 \pm 2,3$				$3,38 \pm 2,6$

**Tabla 6.2. EDSS y MSSS durante el periodo de seguimiento.**

En relación a la probabilidad de alcanzar una discapacidad moderada durante el periodo de estudio, definida por una puntuación de EDSS = 4, se seleccionó a aquellos pacientes con EDSS < 4 en la visita basal (N = 73). 45 pacientes presentaron dicho grado de discapacidad a lo largo del periodo de observación.

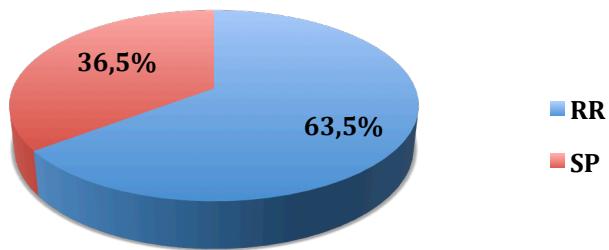
Las características demográficas y el tiempo de evolución hasta alcanzar dicho grado de EDSS se muestra en la siguiente tabla 6.3.

<b>EDSS 4</b>	<b>N = 45</b>
Sexo: mujeres (%)	34 (75,6%)
Edad cuando EDSS 4 (años ± DS)	46,96 ± 10,19
Duración hasta EDSS 4 desde visita basal (años ± DS)	8,40 ± 5,19

**Tabla 6.3. Características de los pacientes que alcanzaron una EDSS 4.**

#### ***6.2.2.4 Desarrollo de forma clínica secundariamente progresiva***

A lo largo del estudio, 31 pacientes de los que presentaban inicialmente una forma clínica remitente recurrente (RR), desarrollaron un curso progresivo (SP), mientras que 54 mantuvieron un curso RR.



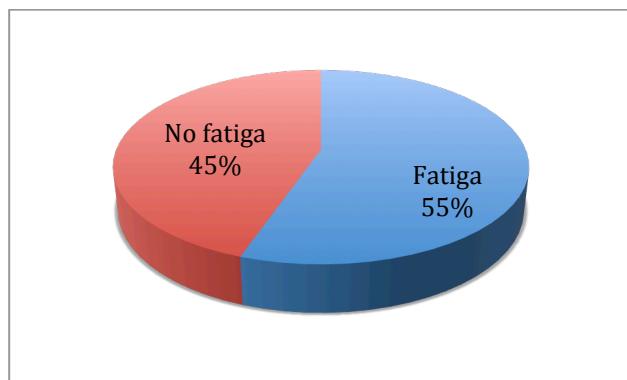
**Figura 6.5. Gráfico de sectores con porcentaje de pacientes RR y SP al final del periodo de estudio.**

La edad media de conversión a SP fue de  $50,53 \pm 10,84$  años y la duración de la fase remitente-recurrente para estos pacientes, desde el primer síntoma de la enfermedad, fue de  $20,41 \pm 10,48$  años.

En la distribución por sexos, entre aquellos que desarrollaron una forma SP, el 58,1% eran mujeres frente al 41,9% de varones.

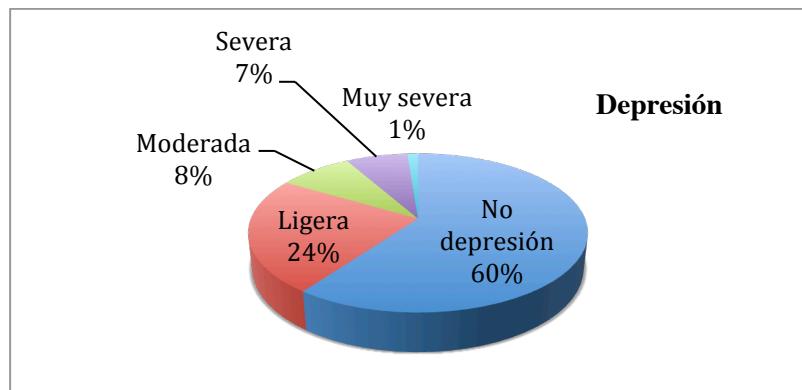
#### ***6.2.2.5 Comorbilidades asociadas***

En relación con la fatiga crónica (factor de exposición del presente trabajo), en la valoración basal, 47 pacientes (55,3%) la referían, frente a 38 (44,7%) que no la presentaban. Para los pacientes con fatiga la puntuación media de la escala EMIF fue de  $39,17 \pm 15,39$ , con una puntuación mínima de 7 y una máxima de 76.



**Figura 6.6. Gráfico de sectores representando la distribución de la fatiga en la muestra.**

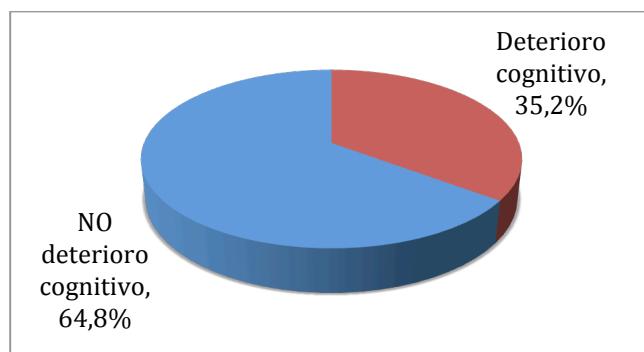
En relación con la presencia de trastornos del estado de ánimo, en la valoración basal, 51 pacientes (60%) no tenían depresión. De los 34 pacientes (40%) que sí la presentaban, la puntuación media en la escala de Hamilton fue de  $13,59 \pm 4,52$  y en 14 pacientes la gravedad era al menos moderada (puntuación  $> 13$ ).



**Figura 6.7. Gráfico de sectores de la distribución de la variable depresión según la severidad.**

#### **6.2.2.6 Evaluación de deterioro cognitivo**

En 54 pacientes se evaluó la situación cognitiva en al menos una ocasión a lo largo del estudio, utilizando la batería repetible breve de test neuropsicológicos (BRBN). 19 pacientes (35,2%) presentaron deterioro cognitivo frente a 35 (64,8%) pacientes en los que no se constató.



**Figura 6.8. Gráfico de sectores representando la distribución de deterioro cognitivo.**

El tiempo medio de la realización de la evaluación cognitiva desde la visita basal fue de  $14,81 \pm 2,80$  años.

En la siguiente tabla 6.4, se muestra el porcentaje de pacientes según los resultados de los diferentes test para el total de la muestra.

	<b>0</b>	<b>- 1 DS</b>	<b>- 1,5 DS</b>	<b>- 2 DS</b>
<b>SRT (N = 52)</b>	30 (57,7%)	3 (5,8%)	6 (11,5%)	13 (25%)
<b>SRT-R (N = 52)</b>	29 (55,8%)	5 (9,6%)	7 (13,5%)	11 (21,2%)
<b>10 36 SRT (N = 53)</b>	32 (60,4%)	4 (7,5%)	6 (11,3%)	11 (20,8%)
<b>SDMT (N = 53)</b>	34 (64,2%)	6 (11,3)	7 (13,2%)	6 (11,3%)
<b>PASAT (N = 53)</b>	17 (32,1%)	4 (7,5%)	8 (15,1%)	24 (45,3%)
<b>DR-SRT (N = 53)</b>	24 (45,3%)	8 (15,1%)	6 (11,3%)	15 (28,3%)
<b>DR-10 36 (N = 53)</b>	21 (39,6%)	10 (18,9%)	8 (15,1%)	14 (26,4%)
<b>WLG (N = 53)</b>	27 (50,9%)	8 (15,1%)	6 (11,3%)	12 (22,6%)

**Tabla 6.4. Resultado de los test según DS por debajo de lo esperado para la población de referencias. Se expresa en N (%).**

#### **6.2.2.7 Tratamiento modificador de la enfermedad**

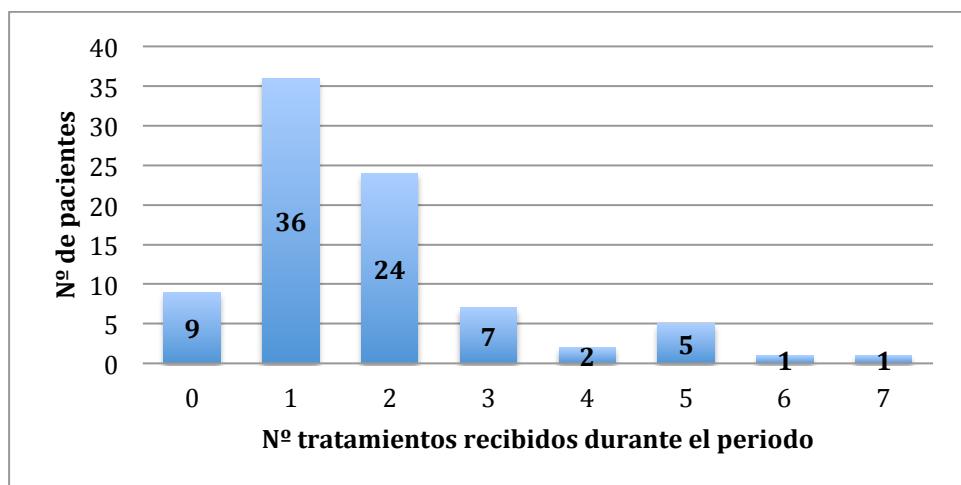
Respecto al tratamiento modificador de la enfermedad (TME), en el 89,4% de los pacientes ( N = 76) se administró al menos un tratamiento durante el periodo de estudio.

El TME más administrado fue el Interferón beta que se prescribió al 93,4% de los pacientes en algún momento de la evolución.

La media de TME durante el periodo de observación fue de 1,78 tratamientos por paciente, con un máximo de 7 tratamientos.

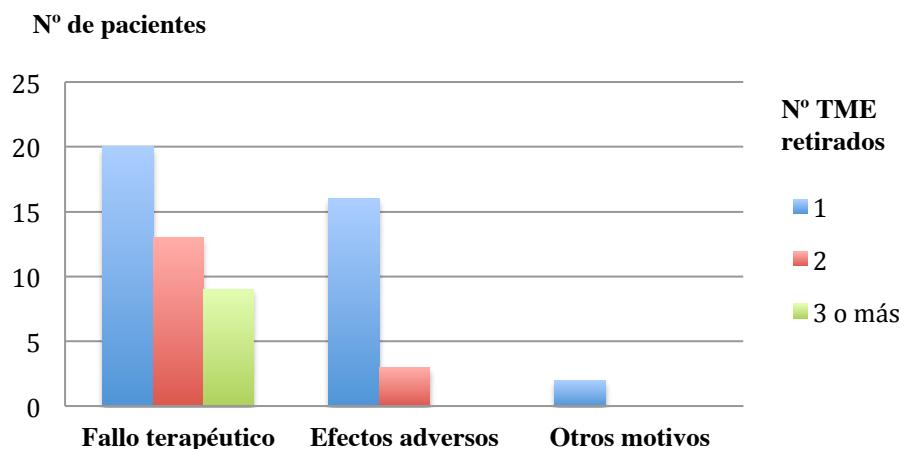
En 58 pacientes (76,3%), sólo se administraron tratamientos de primera línea, mientras que en 18 (23,7%) hubo escalado terapéutico a fármacos de 2º o 3ª línea.

La frecuencia de pacientes según el número de tratamientos recibidos, se representa en la Figura 6.9.



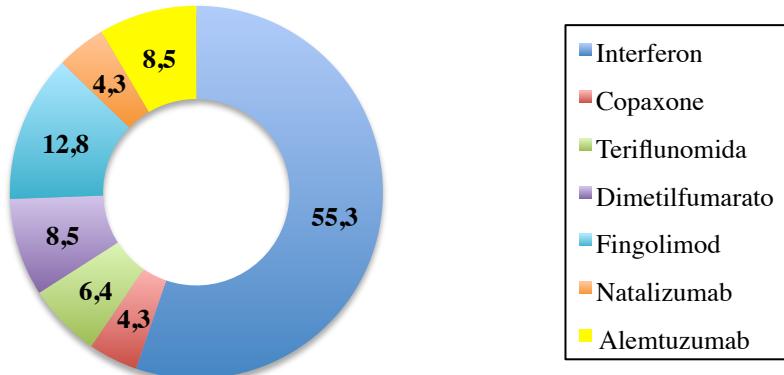
**Figura 6.9. Gráfico de barras, número de pacientes según el número de TME recibidos durante el período.**

En relación a los motivos de suspensión del tratamiento, se estratificó la variable según las siguientes categorías: fallo terapéutico, efectos secundarios o por otros motivos. El número de tratamientos retirados por paciente, según la causa, se representa en el siguiente gráfico de barras (Figura 6.10).



**Figura 6.10. Número de pacientes con TME retirados según la causa.**

A fecha de fin de estudio (Diciembre 2017), 49 pacientes continuaban en tratamiento. La distribución de los mismos se muestra en el siguiente gráfico sectorial (figura 6.11).



**Figura 6.11. Gráfico sectorial con porcentaje de pacientes que reciben cada tratamiento a fecha fin de estudio.**

#### **6.2.2.8 No evidencia de actividad de la enfermedad**

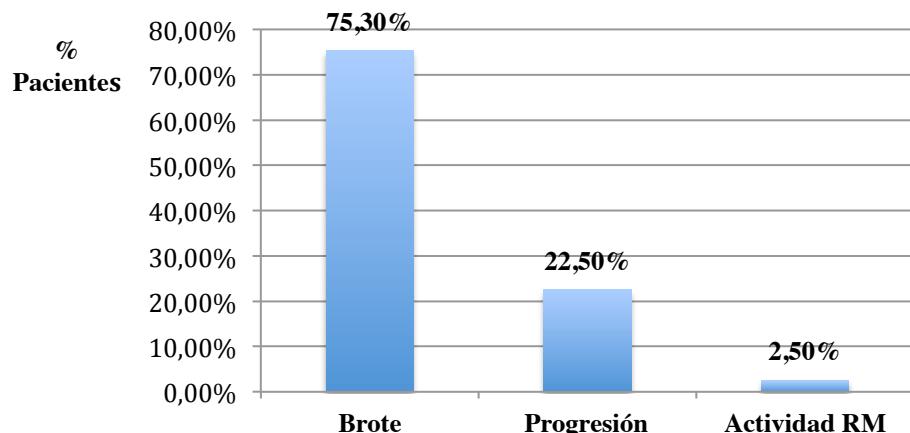
Sólo 3 pacientes durante los 17 años que duró el periodo de estudio, cumplieron criterios de *No Evidencia de Actividad de la Enfermedad* (NEDA-3). Dos pacientes recibieron tratamiento con Interferón y en el otro paciente no se administró ningún TME.

La mayoría de los pacientes perdieron el estatus NEDA en los primeros años tras la evaluación inicial. El 50% lo hicieron en los dos primeros años (Tabla 6.5.).

	2002	2005	2010	Fecha fin de estudio
Nº Pacientes (%) que mantienen NEDA	42 (50%)	23 (27,4%)	10 (11,9%)	3 (3,6%)

**Tabla 6.5. Pacientes que mantienen NEDA a lo largo del estudio.**

Las causas que conllevaron a la pérdida de NEDA fueron en 61 pacientes por aparición de brote clínico, por progresión según EDSS en 18 y por presencia de actividad en RM en 2 (Ver figura 6.12).



**Figura 6.12. Porcentaje de pacientes que pierden NEDA según la causa.**

### 6.2.3 Mortalidad

Durante el periodo de seguimiento, fallecieron 10 pacientes (11,8%). 5 fueron por causas relacionadas con la EM, entre las que se encontraron: patología infecciosa respiratoria (3), infecciosa urinaria (1) y desnutrición severa (1). Las otras 5 muertes se debieron a: ictus (1 caso), hemorragia cerebral (1), infarto agudo de miocardio (1), leucemia (1) y carcinoma de Merckel (1).

La edad media del fallecimiento fue de  $57,90 \pm 11,77$ . En el grupo de pacientes con exitus debido a EM, la edad de este desenlace fue de  $55,40 \pm 12,89$  años, con un mínimo de 48 y máximo de 77 años.

Los 5 pacientes que fallecieron por causas relacionadas con la EM habían desarrollado una forma clínica secundariamente progresiva. La edad media del cambio de diagnóstico en estos pacientes fue de  $49,40 \pm 14,46$  años y la duración de la fase remitente-recurrente fue de  $12 \pm 5,38$  años.

## 6.3 RELACIÓN DE FATIGA CRÓNICA CON VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD EN LA VISITA BASAL.

### 6.3.1 Relación de fatiga crónica con variables demográficas

Las siguientes tablas muestran la distribución por sexo y edad en la visita basal según los grupos de comparación con y sin fatiga crónica (Tabla 6.6 y 6.7). No se encontraron diferencias significativas entre ambos.

Fatiga	Sexo						Valor p (Chi cuadrado)	
	Mujer		Varón		Total			
	n	%	n	%	n	%		
No	28	45,9	10	41,7	38	44,7	0,811	
Sí	33	54,1	14	58,3	47	55,3		
<b>Total</b>	<b>61</b>	<b>100</b>	<b>24</b>	<b>100</b>	<b>85</b>	<b>100</b>		

Tabla 6.6. Tabla de contingencia y contraste Chi cuadrado de las variables fatiga crónica y sexo.

Fatiga	Edad visita basal				Valor p (t-student)
	N	Media	D.T.	Mediana	
No	38	38,34	11,48	38,00	0,881
Sí	47	38,68	9,37	36,00	

Tabla 6.7. Media, D.T. y mediana de la variable edad en visita basal por grupos (fatiga no/sí) y test t-student.

### 6.3.2. Relación de fatiga crónica con las características clínicas de la EM en la visita basal

Se analizó la edad al diagnóstico (Tabla 6.8) y la duración desde el primer síntoma (Tabla 6.9) y desde el diagnóstico de la EM, hasta la visita basal (Tabla 6.10), sin encontrar diferencias entre ambos grupos de comparación.

Fatiga	Edad al diagnóstico			Valor p (t-student)
	N	Media	D.T.	
No	38	33,47	9,98	
Sí	47	34,72	8,37	0,532

Tabla 6.8. Media y D.T. de la variable edad al diagnóstico por grupos (fatiga si/no) y test t-student.

Fatiga	Años evolución desde 1er síntoma			Valor p (t-student)
	N	Media	D.T.	
No	38	11,12	7,15	
Sí	47	10,53	7,50	0,709

Tabla 6.9. Media y D.T. de la variable años de evolución de la enfermedad desde el primer síntoma a la visita basal por grupos (fatiga no/sí) y test t-student.

Fatiga	Años evolución desde diagnóstico			Valor p (t-student)
	N	Media	D.T.	
No	38	5,87	4,65	
Sí	47	4,96	3,84	0,326

Tabla 6.10. Media y D.T. de la variable años de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico previos a la visita basal por grupos (fatiga no/sí) y test t-student.

Tampoco se observaron diferencias en la puntuación de la escala EDSS en la visita basal ni en el número de brotes previos al estudio, entre los pacientes con y sin fatiga (Tablas 6.11 y 6.12).

Fatiga	EDSS basal			Valor p (t-student)
	N	Media	D.T.	
No	38	1,94	2,11	
Sí	47	2,53	1,43	0,309

Tabla 6.11. Media y D.T. de la variable EDSS basal por grupos (fatiga no/si) y test t-student.

Fatiga	Nº brotes previos a visita basal			Valor p (t-student)
	N	Media	D.T.	
No	38	4,92	3,02	
Sí	47	4,84	2,46	0,903

Tabla 6.12. Media y D.T. de la variable número de brotes previos a la visita basal por grupos (fatiga si/no) y test t-student.

### 6.3.3. Relación de fatiga crónica con la presencia de depresión en la visita basal

Se analizó la relación entre la presencia de fatiga crónica y depresión al inicio del estudio. Ambas comorbilidades estaban asociadas significativamente (Tabla 6.13).

Fatiga	Depresión						Valor p (Chi cuadrado)	
	No		Sí		Total			
	n	%	n	%	n	%		
No	32	62,7	6	17,6	38	44,7		
Si	19	37,3	28	82,4	47	55,3	< 0,001	
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100</b>	<b>34</b>	<b>100</b>	<b>85</b>	<b>100</b>		

\* En adelante se resalta en negrita si  $p < 0,05$

Tabla 6.13. Tabla de contingencia y contraste Chi cuadrado para las variables fatiga y depresión en la visita basal.

## 6.4 RELACIÓN DE FATIGA CRÓNICA Y BROTES A LO LARGO DEL PERÍODO DE OBSERVACIÓN

Se analizaron las características del brote inicial de la enfermedad. No se encontraron diferencias en la forma clínica del primer brote ni en el síntoma inicial (Tablas 6.14 y 6.15).

Fatiga	Forma brote inicial						Valor p (Chi cuadrado)	
	Monofocal		Multifocal		Total			
	n	%	n	%	n	%		
No	28	43,8	10	47,6	38	44,7	0,811	
Si	36	56,3	11	52,4	47	55,3		
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100</b>	<b>21</b>	<b>100</b>	<b>85</b>	<b>100</b>		

Tabla 6.14. Tabla de contingencia y contraste Chi cuadrado de las variables forma clínica del brote inicial y fatiga crónica.

Fatiga	Síntoma inicial								Valor p (Chi cuadrado)	
	Visual		Motor		Otros		Total			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
No	16	50,0	11	40,7	11	42,3	38	44,7	0,743	
Si	16	50,0	16	59,3	15	57,7	47	55,3		
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>27</b>	<b>100</b>	<b>26</b>	<b>100</b>	<b>85</b>	<b>100</b>		

Tabla 6.15. Tabla de contingencia y contraste Chi cuadrado de las variables síntoma inicial y fatiga crónica.

En relación al número de recidivas, se observó un menor número de brotes, estadísticamente significativo, en los pacientes sin fatiga (media  $3 \pm 3,4$ ) frente a los pacientes fatigados ( $4,59 \pm 3,56$ ) (Tabla 6.16).

<i>Fatiga</i>	Nº brotes en periodo			Valor p (t-student)
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>D.T.</i>	
No	38	3,00	3,41	
Si	46	4,59	3,56	<b>0,042</b>

**Tabla 6.16. Media y D.T. de la variable número de brotes en el periodo de observación por grupos (fatiga no/si) y test t-student.**

Al analizar por posibles variables que podían influir en el número de brotes durante el periodo de observación se tuvieron en cuenta el sexo, la edad (categorizada en  $< 40$  años) y la presencia de depresión, según la escala de Hamilton, en la visita basal. Se observaron diferencias significativas para la edad en la visita basal, sin encontrar relación con el resto de variables analizadas (Tabla 6.17)

<i>Variables relacionadas</i>	Nº brotes en periodo			Valor p (t-student)
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>D.T.</i>	
<b>Depresión</b>	No	50	3,46	3,28
	Si	34	4,47	3,91
<b>Sexo</b>	<b>Mujer</b>	60	3,90	3,40
	<b>Varón</b>	24	3,79	4,01
<b>Edad en visita basal</b>	<b>&lt; 40 años</b>	48	4,75	3,62
	<b>≥ 40 años</b>	36	2,69	3,16

**Tabla 6.17. Media y D.T. del número de brotes según las variables depresión, sexo y edad en visita basal y test t-student.**

Se realizó análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple. El método utilizado fue el de pasos hacia delante, incluyendo las variables: fatiga, sexo, edad en la visita basal, edad y tiempo transcurrido desde el primer síntoma y presencia de depresión. Las variables fatiga y edad al inicio de la EM influían significativamente en presentar un mayor número de brotes (Tabla 6.18).

R	R cuadrado	R cuadrado corregida
0,344	0,119	0,097

Variables predictoras	B	Error típico	Beta	Valor p	IC 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Fatiga inicial	1,697	0,744	-0,238	<b>0,025</b>	<b>0,216</b>	<b>3,178</b>
Edad desde 1er síntoma	-0,103	0,041	-0,263	<b>0,014</b>	<b>- 0,185</b>	<b>- 0,022</b>
Constante	6,452	1,478		<b>0,000</b>	<b>3,512</b>	<b>9,392</b>

**Tabla 6.18. Modelo de regresión lineal múltiple para la variable dependiente: número de brotes.**

## 6.5 RELACIÓN DE FATIGA Y DISCAPACIDAD

### 6.5.1 Relación de fatiga y evolución de EDSS

La puntuación media de EDSS en la visita basal fue de  $2,53 \pm 1,43$  para el grupo de pacientes con fatiga y  $1,94 \pm 2,11$  para el de los pacientes no fatigados. Al final del estudio la puntuación fue de  $4,76 \pm 2,31$  y de  $3,92 \pm 2,29$ , respectivamente. No se observaron diferencias entre ambos grupos al inicio y final del periodo de observación (Tabla 6.19).

Fatiga	EDSS			Valor p (t-student)
	N	Media	D.T.	
EDSS 2000 (visita inicial)	No	38	1,94	2,11
	Sí	47	2,53	2,31
EDSS 2017 (visita final)	No	33	3,92	2,29
	Si	42	4,76	2,31

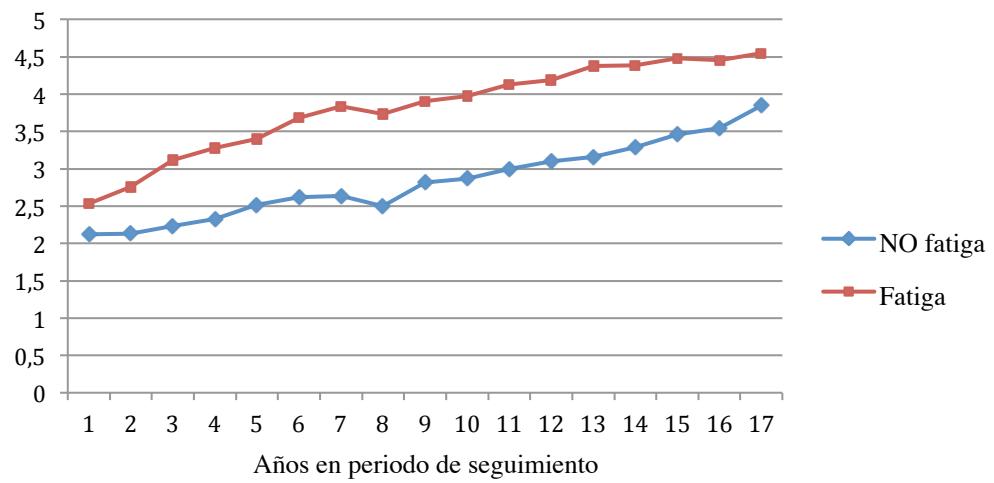
**Tabla 6.19. Media y D.T. de la variable EDSS en los años 2000 y 2017, por grupos (fatiga no/si) y test t-student.**

En ambos grupos la escala EDSS se había incrementado significativamente durante el periodo de observación (Tabla 6.20).

EDSS 2017 - EDSS basal	Diferencias relacionadas		Valor p (t-student)
	Media	D.T.	
Fatiga	- 2,45	2,08	< 0,001
NO fatiga	- 2,16	1,77	< 0,001

**Tabla 6.20. Media y D.T. de la diferencia de EDSS final e inicial, por grupos (fatiga no/si) y test t-student para muestras relacionadas.**

Se analizó la puntuación de EDSS para cada grupo anualmente (Figura 6.12).



**Figura 6.12. Representación gráfica de la evolución de EDSS anual en los diferentes grupos.**

A partir del cuarto año de seguimiento, se observó un mayor valor de EDSS para los pacientes con fatiga. Estas diferencias desaparecieron en los últimos años del estudio.

Fatiga	EDSS			Valor p (t-student)
	N	Media	D.T.	
EDSS 2000	No	38	1,94	2,11
	Sí	47	2,53	21,43
EDSS 2001	No	38	2,13	2,18
	Sí	47	2,75	1,80
EDSS 2002	No	38	2,23	2,22
	Sí	47	3,11	2,06
EDSS 2003	No	38	2,32	2,20
	Sí	46	3,28	2,11
EDSS 2004	No	38	2,51	2,30
	Sí	46	3,40	2,18
EDSS 2005	No	38	2,61	2,51
	Sí	46	3,68	2,30
EDSS 2006	No	38	2,63	2,56
	Sí	45	3,83	2,52
EDSS 2007	No	36	2,50	2,25
	Sí	43	3,73	2,07
EDSS 2008	No	35	2,81	2,31
	Sí	42	3,90	2,13
EDSS 2009	No	35	2,87	2,48
	Sí	43	3,97	2,17
EDSS 2010	No	35	3,00	2,52
	Sí	43	4,18	2,16
EDSS 2011	No	35	3,10	2,38
	Sí	43	4,18	2,26
EDSS 2012	No	35	3,15	2,35
	Sí	43	4,37	2,29
EDSS 2013	No	35	3,28	2,32
	Sí	42	4,38	1,96
EDSS 2014	No	35	3,45	2,39
	Sí	42	4,47	2,04
EDSS 2015	No	34	3,54	2,37
	Sí	42	4,45	2,11
EDSS 2016	No	33	3,84	2,32
	Sí	42	4,54	2,08
EDSS 2017	No	33	3,92	2,29
	Sí	42	4,76	2,31

Tabla 6.21. Media y D.T. de la variable EDSS anual, por grupos (fatiga no/sí) y test t-student.

## 6.5.2 Probabilidad de alcanzar EDSS 4

Se analizó la probabilidad de alcanzar un EDSS 4 para cada grupo, así como la edad media y el tiempo desde la visita basal en que se llegó a dicho nivel de discapacidad. Se seleccionó para el análisis aquellos pacientes con EDSS < 4 en la visita basal (N = 73).

### 6.5.2.1 Relación de fatiga y probabilidad de alcanzar EDSS 4

Se observó una mayor proporción de pacientes que alcanzaron una discapacidad de EDSS = 4, en el grupo de pacientes con fatiga, frente a los no fatigados (Tabla 6.22).

Fatiga	EDSS 4						Valor p (Chi cuadrado)	
	No		Sí		Total			
	n	%	n	%	n	%		
No	16	57,1	15	33,3	31	42,5	0,045	
Si	12	42,9	30	66,7	42	57,5		
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>100</b>	<b>45</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>		

Tabla 6.22. Tabla de contingencia y contraste Chi cuadrado de las variables EDSS 4 y fatiga crónica.

Entre los pacientes que alcanzaron un EDSS 4, no se observaron diferencias en el tiempo transcurrido hasta alcanzar dicho nivel de discapacidad desde la visita basal ni desde el primer síntoma de la enfermedad, ni en la edad a la que lo alcanzaron según la presencia o ausencia de fatiga inicial (Tabla 6.23).

	Fatiga	EDSS 4			Valor p (t-student)
		N	Media	D.T.	
Tiempo desde visita basal	No	15	9,73	4,99	0,227
	Sí	30	7,73	5,24	
Tiempo desde 1er síntoma	No	15	18,86	8,01	0,620
	Sí	30	17,46	9,25	
Edad EDSS 4	No	15	48,53	13,99	0,469
	Sí	30	46,17	7,82	

Tabla 6.23. Media y D.T. de las variables tiempo transcurrido y edad a EDSS 4, por grupos (fatiga no/sí) y test t-student.

### 6.5.2.2 Relación de otras variables y probabilidad de alcanzar EDSS 4

Se analizaron otras variables que podían influir en alcanzar un EDSS 4. Las variables analizadas fueron sexo, edad en visita basal y al primer síntoma, número de brotes y presencia de depresión en la visita basal.

Se observaron diferencias significativas entre el número de brotes y la presencia de depresión inicial y la proporción de pacientes con EDSS 4, sin encontrar diferencias para el resto de variables analizadas (Tablas 6.24.).

Variables	EDSS 4		Valor p
	No (N = 28)	Si (N = 45)	
Sexo: mujeres, N (%)	21 (38,2)	34 (61,8)	0,957*
Edad visita basal: < 40 años, N (%)	19 (42,2)	26 (57,8%)	0,389*
Edad al primer síntoma: media ± D.T.	33,32 ± 8,79	33,80 ± 8,10	0,466**
Nº brotes en periodo estudio: media ± D.T.	2,81 ± 2,93	4,73 ± 3,61	0,023**
Depresión: si, N (%)	5 (19,2%)	21 (80,8)	0,012*

\* Contraste Chi cuadrado

\*\* Test t-student para muestras independientes.

**Tabla 6.24. Relación de variables demográficas y clínicas con la probabilidad de alcanzar un EDSS 4.**

### 6.5.2.3 Análisis multivariante de la probabilidad de alcanzar EDSS 4

Se realizó regresión logística binaria por pasos hacia delante, incluyendo las variables: fatiga crónica, sexo, edad en visita basal y al primer síntoma, años de evolución desde el primer síntoma y depresión.

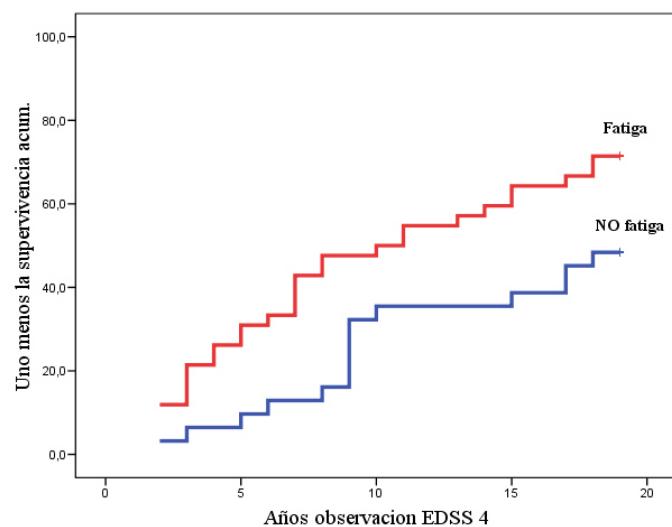
Siendo la edad al primer síntoma y el número de brotes en el periodo de estudio, las únicas variables que influían de forma significativa en la probabilidad de alcanzar un EDSS 4 (Tabla 6.25).

	<b>-2 log de la verosimilitud</b>	<b>R cuadrado de Cox y Snell</b>	<b>R cuadrado de Nagelkerke</b>		
<b>Paso 1</b>	85,119	0,131	0,179		
<i>Variables introducidas</i>	<b>B</b>	<b>Error típico</b>	<b>Exp (B)</b>	<b>Valor p</b>	<b>IC 95%</b>
	0,244	0,98	1,277	<b>0,012</b>	<b>1,055</b> <b>1,546</b>
<b>Nº brotes en el periodo</b>	0,070	0,034	1,072	<b>0,042</b>	<b>1,002</b> <b>1,147</b>
<b>Edad al primer síntoma</b>	-2,301	1,116	0,100	0,039	
<b>Constante</b>					

**Tabla 6.25. Modelo de regresión logística binaria para la variable dependiente EDSS 4.**

#### 6.5.2.4. Análisis de supervivencia para el evento EDSS 4 para los grupos con y sin fatiga crónica

Se realizó análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier y comparación de los grupos con y sin fatiga crónica, mediante el test log rank, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $N = 73$ , Log Rank  $p = 0,024$ ) (Figura 6.13).



**Figura 6.13. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier (curvas 1 - supervivencia) para el evento EDSS 4 de los grupos con y sin fatiga.**

Se realizó regresión de Cox, teniendo en cuenta además de la fatiga, las siguientes covariables: sexo, edad en la visita basal y en el primer síntoma, años transcurridos desde el primer síntoma, número de brotes en el periodo de estudio y depresión, en la función de supervivencia, desapareciendo las diferencias entre los grupos con y sin fatiga para el evento EDSS 4, en función del tiempo (Tabla 6.26).

<i>Variables introducidas</i>	<b>B</b>	Error típico	Wald	gl	Valor p	Exp (B)
<b>Fatiga</b>	-0,621	0,380	2,670	1	0,102	0,537
<b>Sexo</b>	0,389	0,369	1,112	1	0,292	1,476
<b>Edad en visita basal</b>	0,291	0,054	28,853	1	<b>&lt; 0,001</b>	1,338
<b>Edad en 1er síntoma</b>	-0,247	0,057	18,800	1	<b>&lt; 0,001</b>	0,781
<b>Años de evolución desde 1er síntoma</b>	-0,257	0,041	39,671	1	<b>&lt; 0,001</b>	0,773
<b>Nº brotes en el estudio</b>	0,042	0,042	1,001	1	0,317	1,043
<b>Depresión</b>	0,003	0,030	0,010	1	0,920	1,003

**Tabla 6.26. Regresión de Cox para la función de supervivencia del evento EDSS 4.**

## 6.6 SEVERIDAD DE LA PROGRESIÓN DE LA EM

### 6.6.1 Relación de fatiga crónica y escala MSSS

Se analizó la puntuación en escala de severidad MSSS para ambos grupos al inicio y final del periodo de estudio.

Al inicio del periodo, el grupo con fatiga se situaba en el 4º decil (3,42) y difería significativamente del grupo sin fatiga, que se localizaba en el 3º decil (2,26).

Al final del periodo no existían diferencias entre ambos grupos, aunque se mantenían en los mismos deciles (Tabla 6.27).

	Fatiga	MSSS			Valor p
		N	Media	D.T.	
MSSS 2000	No	38	2,16	2,18	0,012
	Sí	47	3,42	2,29	
MSSS 2017	No	34	2,91	2,51	0,157
	Si	41	3,77	2,65	

**Tabla 6.27. Media y D.T. de la variable MSSS en los años 2000 y 2017, por grupos (fatiga no/sí) y test t-student.**

Al analizar las diferencias en la evolución para ambos grupos, se constató, mediante test t-student para muestras relacionadas, que en el grupo de pacientes sin fatiga había diferencias en la severidad de la progresión al inicio del estudio respecto a la puntuación en la fecha final del periodo de observación, mientras que el grupo de pacientes con fatiga mantenía el mismo grado de severidad (Tabla 6.28).

MSSS 2017 – MSSS basal	Diferencias relacionadas		Valor p (t-student)
	Media	D.T.	
<b>Fatiga</b>	- 0,59	2,18	0,090
<b>NO fatiga</b>	-0,96	2,13	<b>0,012</b>

**Tabla 6.28. Media y D.T: de la diferencia de la puntuación en la MSSS final e inicial para ambos grupos y test t-student para muestras relacionadas.**

### 6.6.2 Relación de otras variables relacionadas con la MSSS

Al evaluar la puntuación en escala MSSS en función de la edad en la visita basal, sexo y presencia de depresión, solo esta última se asociaba de forma significativa a una mayor severidad de la progresión (Tabla 6.29 y Tablas 6.30 y 6.31 en página siguiente).

	Sexo	MSSS			Valor p
		N	Media	D.T.	
<b>MSSS 2000</b>	<b>Mujer</b>	61	2,54	2,13	0,490
	<b>Varón</b>	24	3,64	2,63	
<b>MSSS 2017</b>	<b>Mujer</b>	56	3,22	2,56	0,368*
	<b>Varón</b>	19	3,85	2,76	

**Tabla 6.29. Media y D.T. de la variable MSSS en los años 2000 y 2017 según sexo y test t-student o U de Mann-Whitney\***

	Edad	MSSS			Valor p
		N	Media	D.T.	
MSSS 2000	< 40 años	48	2,68	2,41	0,441
	≥ 40 años	37	3,08	2,21	
MSSS 2017	< 40 años	44	3,16	2,75	0,376
	≥ 40 años	31	3,70	2,39	

**Tabla 6.30. Media y D.T. de la variable MSSS en los años 2000 y 2017 según la edad en la visita basal y test t-student.**

	Depresión	MSSS			Valor p
		N	Media	D.T.	
MSSS 2000	No	51	2,04	1,65	< 0,001
	Sí	34	4,07	2,64	
MSSS 2017	No	48	2,97	2,56	0,670
	Si	27	4,12	2,58	

**Tabla 6.31. Media y D.T. de la variable MSSS en los años 2000 y 2017 según presencia de depresión en visita basal y test t-student.**

### 6.6.3 Análisis multivariante para la severidad de la progresión en la evaluación inicial

Se realizó regresión lineal múltiple por pasos hacia delante, incluyendo las variables anteriormente analizadas: sexo, edad en visita basal, fatiga crónica y depresión.

Solo la depresión resultó predictora de una mayor severidad (MSSS) al inicio del periodo de observación, sin resultar significativa la presencia de fatiga crónica inicial al ajustar por el resto de variables (Tabla 6.32).

R	R cuadrado	R cuadrado corregida
0,432	0,186	0,177

Variables introducidas	B	Error típico	Beta	Valor p	IC 95%
Depresión	2,035	0,467	0,432	< 0,001	1,107-2,943
Constante	2,044	0,295		< 0,001	1,457 – 2,631

Tabla 6.32. Modelo de regresión lineal multiple para la variable dependiente MSSS.

## 6.7 RELACIÓN DE FATIGA Y DESARROLLO DE FORMA SECUNDARIAMENTE PROGRESIVA

Durante el periodo de estudio 31 pacientes desarrollaron una forma secundariamente progresiva (SP). 21 pacientes referían fatiga en la visita basal frente a 10 del grupo sin fatiga. No se observaron diferencias significativas en la proporción de pacientes que desarrollaron una forma SP entre los pacientes con fatiga respecto a los no fatigados (Tabla 6.33).

Fatiga	Desarrollo SP						Valor p (Chi cuadrado)	
	No		Sí		Total			
	n	%	n	%	n	%		
No	28	51,9	10	32,3	38	44,7	0,080	
Si	26	48,1	21	67,7	47	55,3		
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100</b>	<b>31</b>	<b>100</b>	<b>85</b>	<b>100</b>		

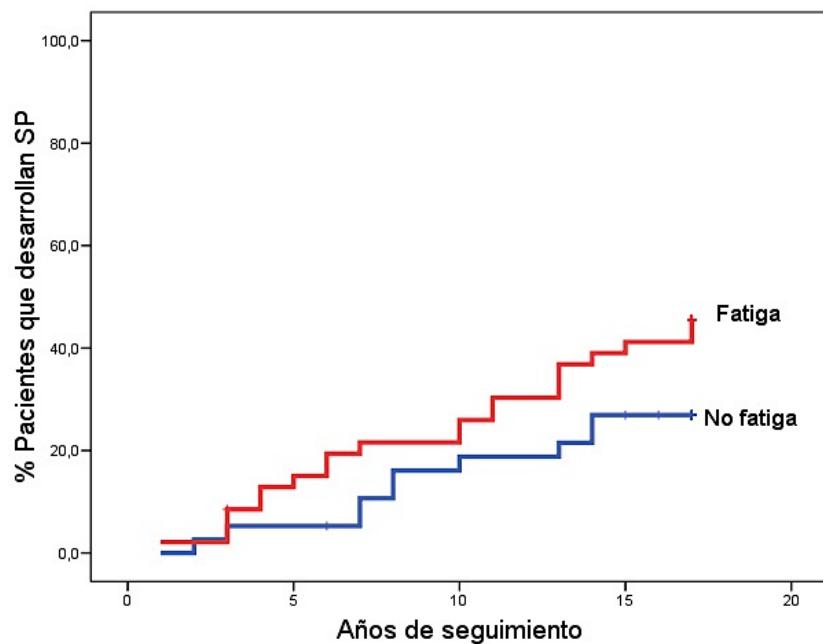
Tabla 6.33. Tabla de contingencia y contraste Chi cuadrado de las variables: desarrollo SP y fatiga crónica.

Se analizó también la edad a la que se produjo el cambio de forma clínica, de RR a SP, y la duración desde la visita basal al nuevo diagnóstico. No se encontraron diferencias entre ambos grupos de comparación (Tabla 6.34).

Fatiga	Desarrollo SP			Valor p (t-student)
	N	Media	D.T.	
Tiempo hasta SP desde basal	No	10	15,90	5,52
	Sí	21	14,61	6,19
Edad al diagnóstico SP	No	10	52,00	11,20
	Si	21	50,95	11,84

Tabla 6.34. Media y D.T. de las variables tiempo transcurrido y edad al desarrollo de SP por grupos (fatiga no/sí) y test t-student.

Así mismo, se evaluó la relación de fatiga crónica para el evento desarrollo de forma secundariamente progresiva en función del tiempo, mediante el estimador de Kaplan-Meier, sin encontrar diferencias entre ambos grupos de comparación con y sin fatiga crónica (Log Rank:  $p = 0,089$ ).



**Figura 6.14.** Curvas de 1-supervivencia, Kaplan-Meier, del evento desarrollo SP según grupos con y sin fatiga.

Las variables que en nuestro estudio se relacionaron con el desarrollo de formas SP, se analizan más adelante en el presente capítulo (Aparatado 6.10. Otros resultados de interés).

## 6.8 RELACIÓN DE FATIGA CRÓNICA CON EL TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD Y ESTADO DE NEDA

### 6.8.1 Relación de fatiga y uso de tratamiento modificador de la enfermedad

En la visita basal el 58% de los pacientes con fatiga y el 42% de los del grupo sin fatiga, recibían tratamiento modificador de la enfermedad. El único TME empleado en ese momento en estos pacientes fue el Interferón. No se encontraron diferencias en la proporción de pacientes con fatiga que recibían o no tratamiento.

Durante el seguimiento, se observó una tendencia no significativa a un menor uso de TME en el grupo de pacientes sin fatiga, en los que el número medio de tratamientos fue de 1,55, frente a los pacientes con fatiga que presentaron una media de 1,96 tratamientos/paciente.

No se hallaron diferencias en la proporción de pacientes en los que se administraron tratamientos de 2<sup>a</sup> línea entre ambos grupos de comparación, ni en la proporción de pacientes que continuaba con TME al final del estudio (Tabla 6.35).

	Fatiga N = 47	NO fatiga N = 38	Valor p
TME en visita basal N, (%)	29 (58%)	21 (42%)	0,549**
Nº medio de TME administrados y D.T.	1,96 ± 1,42	1,55 ± 1,38	0,059*
Escalado terapéutico N, (%)	11 (23,4%)	7 (18,4%)	0,576**
TME a fecha fin de estudio N, (%)	26 (55,3%)	23 (60,5%)	0,629**

Tabla 6.35. Características del tratamiento administrado para los grupos con y sin fatiga y test t-student\* o contraste Chi cuadrado\*\*.

Al analizar por los motivos de retirada entre aquellos que llevaron TME en algún momento del seguimiento, no se observaron diferencias significativas en el número de fármacos retirados por fallo terapéutico entre los grupos. Sin embargo, la suspensión por efectos secundarios fue significativamente mayor para los pacientes con fatiga frente a los no fatigados (Tabla 6.36).

	<b>Fatiga N = 43</b>	<b>NO Fatiga N = 31</b>	<b>Valor p</b>
Nº medio de TME retirados por fallo terapéutico	1,04 ± 1,25	0,76 ± 1,14	0,174
Nº medio de TME retirados por efectos secundarios	0,36 ± 0,56	0,13 ± 0,67	<b>0,022</b>

**Tabla 6.36. Tratamientos retirados según motivos para los grupos (fatiga no/si) y test t-student.**

Dados los hallazgos se evaluó la posible asociación de otros factores con la mayor retirada de TME por efectos adversos. Se analizaron las siguientes variables: sexo, edad en la visita basal, presencia de depresión y EDSS basal (categorizada según  $< 0 \geq 3$ ), sin encontrar asociación en ninguna de ellas (Tablas 6.37. a 6.40., continúa en página siguiente).

<b>Sexo</b>	<b>TME retirados por efectos 2º</b>			<b>Valor p</b> (U M-Whitney)
	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>D.T.</b>	
<b>Mujer</b>	61	0,28	0,521	
<b>Varón</b>	24	0,21	0,509	0,463

**Tabla 6.37. Media y D.T. de la variable TME retirados por efectos secundarios según sexo y test U de Mann-Whitney.**

<b>Edad</b>	<b>TME retirados por efectos 2º</b>			<b>Valor p</b> (t-student)
	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>D.T.</b>	
<b>&lt; 40 años</b>	48	0,31	0,589	
<b>≥ 40 años</b>	37	0,19	0,397	0,253

**Tabla 6.38. Media y D.T. de la variable TME retirados por efectos secundarios según edad en visita basal y test t-student.**

Depresión	TME retirados por efectos 2º			Valor p (t-student)
	N	Media	D.T.	
No	51	0,25	0,523	
Si	34	0,26	0,511	0,932

**Tabla 6.39.** Media y D.T: de la variable TME retirados por efectos secundarios según depresión en visita basal y test t-student.

EDSS basal	TME retirados por efectos 2º			Valor p (U M-Whitney)
	N	Media	D.T.	
< 3	57	0,23	0,464	
≥ 3	28	0,32	0,612	0,606

**Tabla 6.40.** Media y D.T. de la variable TME retirados por efectos secundarios según EDSS en visita basal y test U de Mann-Withney.

Al ajustar por la presencia de depresión y EDSS basal, mediante regresión lineal múltiple, la fatiga era la única variable que predecía de forma independiente una mayor retirada de TME por efectos secundarios, aunque mínimamente (Tabla 6.41).

R	R cuadrado	R cuadrado corregida
0,273	0,074	0,036

Variables introducidas	B	Error típico	Beta	Valor p	IC 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Fatiga inicial	0,308	0,140	0,287	0,031	0,029	0,588
Depresión	- 0,167	0,146	-0,153	0,255	-0,458	0,123
EDSS basal	-0,125	0,135	-0,109	0,355	-0,394	0,143

**Tabla 6.41.** Modelo de regresión lineal múltiple para la variable dependiente TME retirados por efectos secundarios.

### 6.8.2 Relación de fatiga y la *No evidencia de actividad de la enfermedad*

Se analizó el número de pacientes que mantenían NEDA a los dos años y a fecha fin de estudio, en los pacientes con y sin fatiga.

Al final del periodo de observación, sólo 3 pacientes mantuvieron el estado de NEDA. Ninguno de ellos refería fatiga crónica al inicio del estudio.

Se observó en el grupo sin fatiga un mayor porcentaje de pacientes que mantuvieron NEDA en los primeros años del periodo, sin observarse diferencias en la fecha final del estudio (Tablas 6.42 y 6.43).

Mantienen NEDA 2º año	Fatiga crónica						Valor p (Chi cuadrado)	
	No		Sí		Total			
	n	%	n	%	n	%		
No	14	36,8	28	59,6	42	49,4		
Si	24	63,2	19	40,4	43	50,6	0,037	
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100</b>	<b>47</b>	<b>100</b>	<b>85</b>	<b>100</b>		

**Tabla 6.42.** Tabla de contingencia y contraste Chi cuadrado de las variables NEDA 2º año y fatiga crónica.

Mantienen NEDA final	Fatiga crónica						Valor p (Exacto Fisher)	
	No		Sí		Total			
	n	%	n	%	n	%		
No	31	91,2	41	100	72	96,0		
Si	3	8,8	0	0	3	4,0	0,089	
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100</b>	<b>41</b>	<b>100</b>	<b>75</b>	<b>100</b>		

**Tabla 6.43.** Tabla de contingencia y estadístico exacto de Fisher para las variables NEDA al final del estudio y fatiga crónica.

### 6.8.2.1 Relación de fatiga crónica y NEDA a los dos años de seguimiento

Se realizó análisis multivariante mediante regresión logística incluyendo en el modelo las variables: fatiga crónica, sexo, edad, presencia de depresión, EDSS basal y años de evolución desde el primer síntoma.

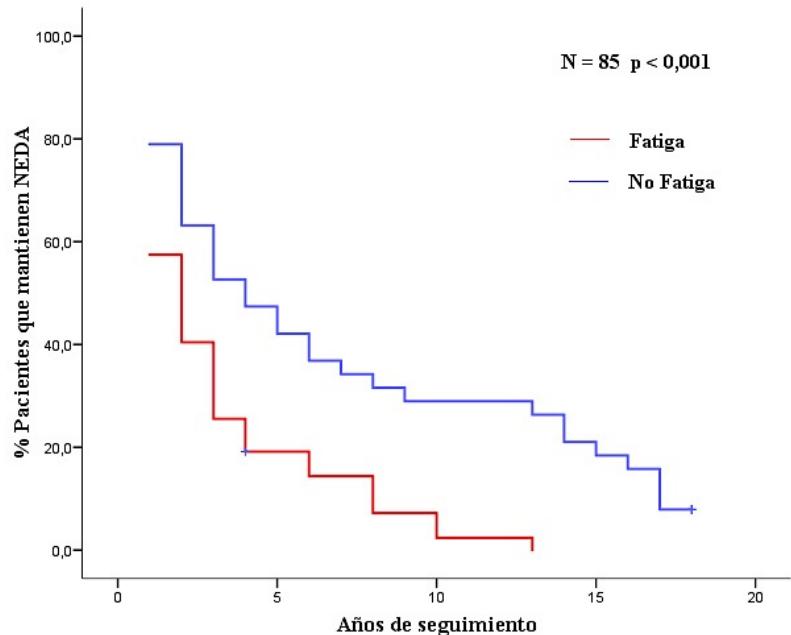
Sólo la fatiga crónica permanecía en el modelo y se asociaba, aunque mínimamente, con el mantenimiento de NEDA a los dos años del periodo de evaluación (Tabla 6.44).

-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke			
113,438	0,050	0,067			
Variables en la ecuación Paso 1	B	Error típico	Exp (B)	Valor p	IC 95%
<b>Fatiga crónica</b>	0,927	0,449	2,526	<b>0,039</b>	<b>1,048 – 6,089</b>
<b>Constante</b>	-0,388	0,297	0,679	0,192	

Tabla 6.44. Modelo de regresión logística binaria de la variable dependiente NEDA a los 2 años.

### 6.8.2.2 Análisis de supervivencia del estado NEDA durante el seguimiento

Pese a no encontrar diferencias en la probabilidad de mantener NEDA a fecha fin de estudio, se realizó análisis de supervivencia para evaluar la influencia de la fatiga en el mantenimiento del estado de NEDA a lo largo del tiempo, observando que había diferencias en la función de supervivencia entre ambos grupos de pacientes con y sin fatiga (Figura 6.15).



**Figura 6.15. Curva de supervivencia mediante Kaplan-Meier del evento NEDA a lo largo del periodo de observación.**

Se realizó análisis multivariante mediante regresión de Cox incluyendo, además de la fatiga, las variables: edad, sexo, presencia de depresión, EDSS basal y años de evolución desde el primer síntoma.

Tras ajustar por el resto de variables tanto la fatiga como la depresión mantenían diferencias estadísticamente significativas en la función de supervivencia de la variable NEDA (Tabla 6.45).

Variables en la ecuación	B	Error típico	Exp (B)	Valor p	IC 95%	
					Límite inferior	Límite superior
<b>Fatiga crónica</b>	-0,558	0,270	0,573	<b>0,039</b>	<b>0,337</b>	<b>0,972</b>
<b>Depresión</b>	0,039	0,020	1,040	<b>0,048</b>	<b>1,000</b>	<b>1,081</b>

**Tabla 6.45. Modelo de regresión de Cox para la variable dependiente NEDA.**

## 6.9 RELACIÓN DE FATIGA CRÓNICA Y DETERIORO COGNITIVO

Se incluyeron para el análisis aquellos pacientes con al menos una evaluación neuropsicológica durante el periodo de estudio ( $N = 54$ ). No se encontraron diferencias entre la proporción de pacientes con presencia de deterioro cognitivo a lo largo del estudio al comparar entre los pacientes con y sin fatiga (Tabla 6.46).

Fatiga	Deterioro cognitivo						Valor p	
	No		Sí		Total			
	n	%	n	%	n	%		
No	13	37,1	8	42,1	21	38,9	0,721	
Si	22	62,9	11	57,9	33	61,1		
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>100</b>	<b>19</b>	<b>100</b>	<b>54</b>	<b>100</b>		

**Tabla 6.46. Tabla de contingencia y contraste Chi cuadrado de las variables deterioro cognitivo y fatiga crónica.**

Al analizar los diferentes test, tampoco se observaron diferencias entre la proporción de pacientes con y sin fatiga, que presentaron un resultado patológico si/no (es decir un resultado -2 DS del valor de referencia para la población de referencia) (Tabla 6.47).

	Fatiga (N = 32)	No Fatiga (N = 21)	Valor p (Chi cuadrado)
<b>SRT*</b>	9 (29%)*	4 (19%)	0,415
<b>SRT-R*</b>	5 (16,1%)*	6 (28,6%)	0,318
<b>10 36 SRT</b>	7 (21,9%)	4 (19%)	1,000
<b>SDMT</b>	2 (6,3%)	4 (19%)	0,200
<b>PASAT</b>	14 (43,8%)	10 (47,6%)	0,782
<b>DR-SRT</b>	8 (25%)	7 (33,3%)	0,510
<b>DR-10 36</b>	9 (28,1%)	5 (23,8%)	0,727
<b>WLG</b>	6 (18,8%)	6 (28,6%)	0,507

**Tabla 6.47. Contraste Chi cuadrado de la relación de los diferentes test patológicos y fatiga crónica**

Se expresa en N (%). \* Fatiga N = 31

## 6.10 OTROS RESULTADOS DE INTERÉS

### 6.10.1 Variables demográficas y clínicas relacionadas con el desarrollo de formas secundariamente progresivas

#### 6.10.1.1 Análisis bivariante de factores relacionados con el desarrollo de formas SP

Aunque la fatiga crónica no se relacionó con la probabilidad de desarrollar una forma SP, se evaluaron los factores que en nuestra muestra podían influir en el desarrollo de una forma secundariamente progresiva. Las variables sexo y edad y EDSS en la visita basal mostraron diferencias significativas entre los grupos (Tablas 6.48).

Variables	Desarrollo SP		Valor p
	No (N = 54)	Si (N = 31)	
<b>Sexo: mujeres, N (%)</b>	43 (79,6%)	18 (58,1%)	<b>0,034*</b>
<b>Edad visita basal: &lt; 40 años, N (%)</b>	35 (64,8%)	13 (41,9%)	<b>0,041*</b>
<b>Edad al 1er síntoma: media y D.T.</b>	32,96 ± 8,46	36,25 ± 9,88	0,108**
<b>Tiempo de evolución desde 1er síntoma</b>	27,31 ± 6,53	28,65 ± 8,56	0,423**
<b>EDSS visita basal: media y D.T.</b>	1,66 ± 1,43	3,32 ± 3,22	<b>&lt; 0,001**</b>
<b>Nº brotes en periodo estudio: media ± D.T.</b>	4,25 ± 3,73	3,23 ± 3,22	0,208**
<b>Nº brotes en total EM: media y D.T.</b>	9,23 ± 5,35	7,94 ± 4,46	0,262**
<b>Depresión: si, N (%)</b>	37 (68,5%)	14 (45,2)	<b>0,034*</b>

Tabla 6.48. Variables relacionadas con el desarrollo de formas SP y contraste Chi cuadrado\* o test t-student\*\*.

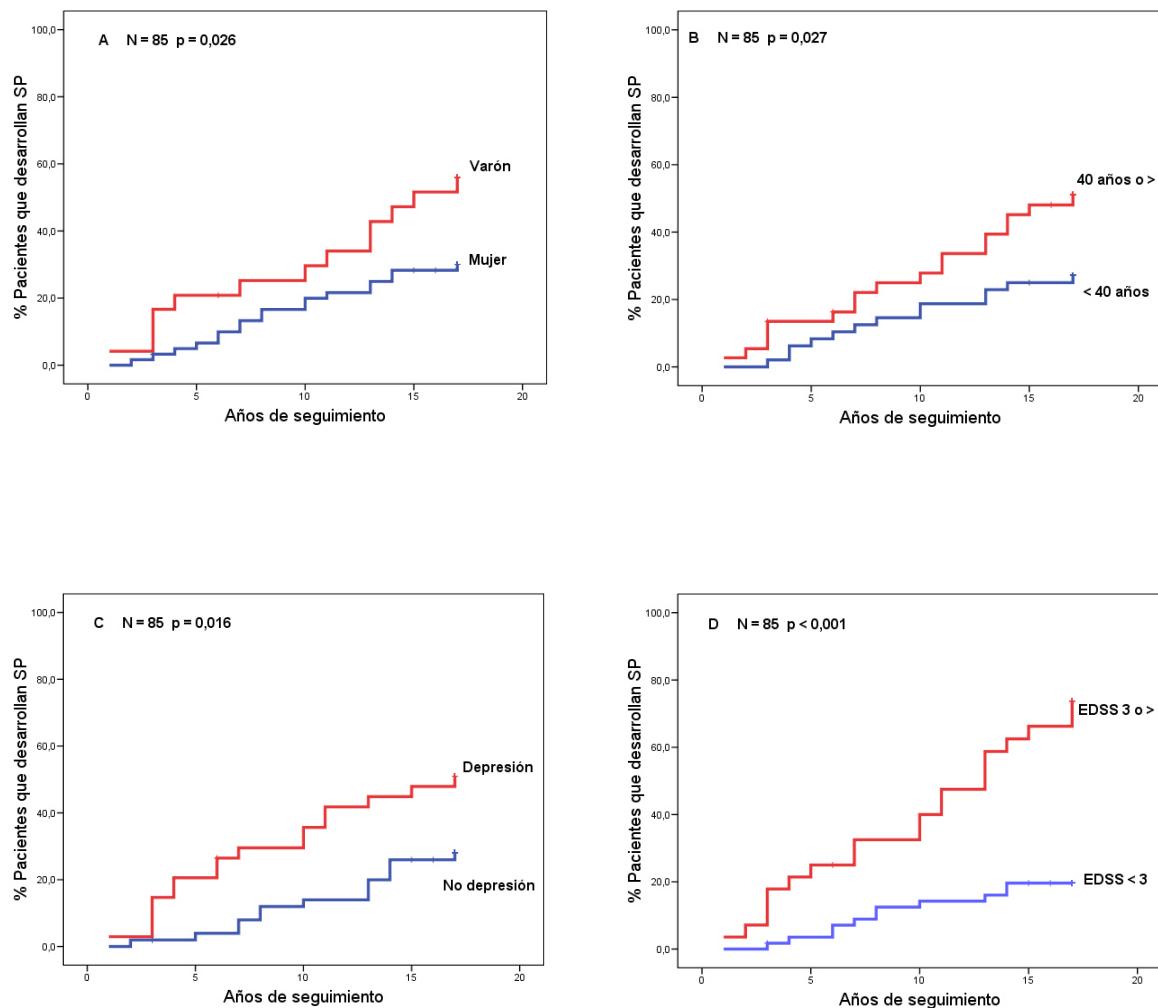
Se realizó análisis multivariante mediante regresión logística binaria por pasos hacia delante, introduciendo las variables aneriormente analizadas, resultando la puntuación en EDSS basal, la única variable que en nuestra muestra influía significativamente en la probabilidad de desarrollar una forma SP, eliminándose el resto de variables del modelo (Tabla 6.49).

	<b>-2 log de la verosimilitud</b>	<b>R cuadrado de Cox y Snell</b>	<b>R cuadrado de Nagelkerke</b>		
<b>Paso 1</b>	92,70	0,192	0,262		
<i>Variables introducidas</i>	<b>B</b>	<b>Error típico</b>	<b>Exp (B)</b>	<b>Valor p</b>	<b>IC 95%</b>
<b>EDSS basal</b>	0,604	0,165	1,830	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,324 – 2,530</b>
<b>Constante</b>	-1,991	0,477	0,136	< 0,001	

**Tabla 6.49. Modelo de regresión logística binaria para la variable dependiente desarrollo SP.**

### 6.10.1.2 Análisis de supervivencia para el desarrollo de formas SP

Se realizó análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier para las variables: sexo, edad basal, presencia de depresión y EDSS basal, encontrando diferencias para todas las variables analizadas. (Figura 6.16).



**Figura 6.16. Curvas 1-supervivencia, Kaplan Meier, para el desarrollo de formas SP según sexo (A), edad basal (B), depresión (C) y EDSS (D).**

Se realizó regresión de Cox para valorar la función de supervivencia del evento: desarrollo SP, según las variables analizadas (sexo, edad en visita basal, depresión y EDSS basal), encontrando que la única variable que predecía una diferente supervivencia fue la EDSS en la visita basal, desapareciendo la significación en el resto de variables (Tabla 6.50).

<i>Variables en la ecuación</i>	<b>B</b>	<b>Error típico</b>	<b>Exp (B)</b>	<b>Valor p</b>	<b>IC 95%</b>
<b>EDSS basal</b>	1,677	0,378	5,351	<b>&lt; 0,001</b>	<b>2,550 – 11,230</b>

**Tabla 6.50. Modelo de regresión de Cox para el evento desarrollo SP.**

### 6.10.2 Efecto del tratamiento modificador de la enfermedad sobre el desarrollo de formas secundariamente progresivas.

Se evaluó el impacto del tratamiento en la conversión a SP. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con/sin tratamiento en la visita basal, ni entre los pacientes en los que se administró algún tratamiento frente a los que no recibieron ninguno durante el periodo de estudio (Tabla 6.51 y 6.52).

Tratamiento inicial	Desarrollo SP						Valor p (Chi cuadrado)	
	No		Sí		Total			
	n	%	n	%	n	%		
No	21	38,9	14	45,2	35	41,2	0,575	
Si	33	61,1	17	54,8	50	58,8		
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100</b>	<b>31</b>	<b>100</b>	<b>85</b>	<b>100</b>		

**Tabla 6.51.** Tabla de contingencia y contraste Chi cuadrado de las variables desarrollo SP y tratamiento en visita basal.

Tratamiento durante el periodo	Desarrollo SP						Valor p (Chi cuadrado)	
	No		Sí		Total			
	n	%	n	%	n	%		
No	4	7,4	5	16,1	9	10,6	0,276	
Si	50	92,6	26	83,9	76	89,4		
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100</b>	<b>31</b>	<b>100</b>	<b>85</b>	<b>100</b>		

**Tabla 6.52.** Tabla de contingencia y contraste Chi cuadrado de las variables desarrollo SP y tratamiento durante el periodo.

Al evaluar entre los pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea frente a aquellos que se mantuvieron con TME de 1<sup>a</sup> línea o no recibieron tratamiento, se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, con un nivel de significación de  $p = 0,049$  (Tabla 6.53).

Escalado 2 <sup>a</sup> línea	Desarrollo SP						Valor p (Chi cuadrado)	
	No		Sí		Total			
	n	%	n	%	n	%		
No	39	72,2	28	90,3	67	78,8	0,049	
Si	15	27,8	3	9,7	18	21,2		
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100</b>	<b>31</b>	<b>100</b>	<b>85</b>	<b>100</b>		

**Tabla 6.53. Tabla de contingencia y contraste Chi cuadrado de las variables desarrollo SP y escalado a 2<sup>a</sup> línea.**

Al ajustar por la discapacidad basal, mediante regresión logística binaria, desaparecía la significación, aunque con un valor  $p = 0,55$  (Tabla 6.54).

	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke	
<b>Paso 1</b>	85,107	0,267	0,366	
Variables en la ecuación	B	Error típico	Exp (B)	Valor p
<b>EDSS basal</b>	-2,437	0,566	11,437	< 0,001
<b>Escalado 2<sup>a</sup> línea</b>	-1,495	0,780	4,459	0,055
<b>Constante</b>	1,236	0,474	3,442	<b>0,009</b>

**Tabla 6.54. Modelo de regresión lgística binaria para la variable dependiente desarrollo SP y las variables EDSS basal y escalado a 2<sup>a</sup> línea.**



## **7. DISCUSIÓN**



## **CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN**

El presente trabajo tenía como objetivo estudiar el papel pronóstico de la fatiga crónica en la EM, mediante el análisis del curso evolutivo de un grupo de pacientes, con y sin fatiga, al inicio del periodo de observación. Dado el amplio seguimiento en el tiempo de la muestra, de aproximadamente 17 años, nos brinda, además, la oportunidad de evaluar el comportamiento de una población de pacientes con EM durante un periodo de seguimiento largo.

Así, la primera parte de la discusión se centra en analizar el impacto de la fatiga en el curso clínico de la enfermedad y continuación se exponen otros hallazgos relacionados con el seguimiento del grupo de pacientes con EM a largo plazo, especialmente en el desarrollo de formas secundariamente progresivas, independientemente del factor de exposición citado.

## 7.1 ESTUDIO DE FATIGA CRÓNICA COMO FACTOR PRONÓSTICO

### 7.1.1 Sobre la definición de fatiga

Para este estudio, tal como se ha descrito en el apartado Material y Métodos (Ver apartado 5.3.1) para evaluar la fatiga crónica se utilizó la definición propuesta por el Multiple Sclerosis Council, (1998), que definía la fatiga como: *“falta subjetiva de energía física o psíquica que es percibida por el individuo o cuidador y que interfiere con sus actividades habituales o deseadas. La fatiga está presente en un total del 50% de los días de más de 6 semanas y limita la actividad funcional o la calidad de vida del paciente”*, midiéndose como una variable cualitativa dicotómica, según la respuesta subjetiva del paciente o de su cuidador.

El hecho de emplear este sistema para valorar la presencia o ausencia de fatiga, difiere del método empleado en la mayoría de los estudios, en los que se define la existencia de este síntoma en función de si alcanzan un determinado punto de corte en la escala utilizada. En este trabajo se prefirió esta forma debido a que el objetivo no era evaluar su severidad o impacto, si no si estaba presente o no, según la percepción del paciente.

En relación con este hecho, Flachenecker y cols., compararon los resultados de las escalas EMIF, FSS, VAS y MFSS, en pacientes con y sin fatiga, de acuerdo a una definición similar a la empleada en nuestro estudio. Los pacientes clasificados como fatigados cumplían los siguientes criterios: a) la fatiga era uno de los tres síntomas más invalidantes, b) estaba presente la mayoría o todos los días y c) limitaba sus actividades en el hogar o en el trabajo. Los resultados obtenidos, mostraron que la FSS y EMIF discriminaban adecuadamente entre pacientes con y sin fatiga, y que por tanto indirectamente la definición propuesta era válida, pero encontraron que existía una débil correlación entre las diferentes escalas, que los autores explican por el hecho de que la fatiga es un síntoma multidimensional con los diferentes test, midiendo diferentes aspectos del constructo y con diferente peso en la puntuación final (Flachenecker y cols., 2002).

De acuerdo a la definición en nuestro estudio, en la fecha inicial de evaluación (Noviembre 1999 – Mayo 2000), un 54,7% de los pacientes presentaban fatiga crónica, frente al 45,3% que no la presentaban.

### **7.1.2 Relación de fatiga crónica y brotes**

En el presente trabajo, los pacientes que presentaban fatiga crónica en la valoración basal, presentaron un mayor número de brotes durante el tiempo de observación. Ambos grupos eran por lo demás comparables en cuanto a la distribución por sexo y por edad (tanto la edad al diagnóstico de la enfermedad, como a fecha fin de estudio), así como en cuanto a las características clínicas de la EM (años desde el diagnóstico y EDSS basal).

El hecho de observar asociación entre la presencia de fatiga y un mayor número de recidivas, podría estar relacionado con lo observado en otros estudios, donde se analizan los síntomas asociados con los brotes. Así, en un estudio realizado a participantes del Registro de Norte América NARCOMS, que habían presentado una recidiva de la enfermedad, el 68% de los pacientes señalaban la fatiga como el síntoma más frecuentemente asociado. (Nickerson y cols., 2015). En otro estudio similar utilizando el cuestionario ARMS (*Assessing Relapse in Multiple Sclerosis*) para evaluar los brotes, se observaba que la fatiga era uno de los síntomas más frecuentes, referido por el 58% de los pacientes (Perrin Ross y cols., 2013). Es interesante que de forma similar a como se planteó en nuestro estudio, se clasificó al paciente con fatiga, según su opinión subjetiva.

Tal como se ha comentado anteriormente, la mayoría de estudios que evalúan la fatiga, basan su presencia en alcanzar un determinado punto de corte en las escalas de valoración empleadas, siendo las más utilizadas, la FSS y la EMIF (ver apartado 2.4 Cuantificación de la fatiga). Aun así, los resultados en relación al brote son contradictorios. Existen estudios a favor de una mayor severidad de fatiga en relación con la presencia de brotes. Por ejemplo, Mäurer y cols., (2016), observaron que aquellos

pacientes que presentaron un brote severo obtenían puntuaciones más altas en la Escala de Impacto en la Fatiga (FIS) comparados con aquellos que no presentaron recidivas. Runia y cols., (2015), encontraron que los pacientes con SCA con fatiga tenían una mayor probabilidad de presentar nuevos brotes y convertir a una EM clínicamente definida. Van der Vuurst de Vries y cols., (2018), observaron que pacientes con SCA que experimentan un segundo brote, presentan un incremento en la puntuación de la escala FSS.

Sin embargo, otros estudios obtienen conclusiones contrarias. Así, Téllez y cols. (2006), en un estudio longitudinal, en el que el 24% de los pacientes experimentaron un brote, no encontraron cambios en la severidad de la fatiga, medida por la escala EMIF, entre aquellos pacientes con y sin recidivas. Otro estudio reciente que evalúo la tasa de brotes en función de la fatiga, observó que cuando ésta se medía según la FSS o para la dimensión motora de la escala FSSC (*Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions*), no se encontraban diferencias entre los grupos, sin embargo, los pacientes con fatiga cognitiva experimentaban mayor tasa de brotes que los pacientes que no la presentaban (Sander y cols., 2016).

Si la presencia de fatiga se asocia o no con una mayor tasa de brotes o forma parte del complejo sintomático de éstos, no está aclarado. Las diferencias entre los estudios probablemente se deben al método utilizado para clasificar a los pacientes en uno u otro grupo, siendo necesarios estudios longitudinales y con mayor tamaño muestral para aclarar dicha asociación.

### **7.1.3 Relación de fatiga crónica con la discapacidad y curso clínico**

#### ***7.1.3.1 Fatiga y situación de la EM en la valoración basal***

En la evaluación basal de nuestra muestra (años 1999-2000), no se observaron diferencias entre la puntuación de EDSS media, para ambos grupos de estudio (con y sin fatiga).

La mayor parte de los estudios que abordan la relación entre fatiga y discapacidad, están diseñados de forma transversal y los resultados disponibles son contradictorios.

Tal como se observó en el estudio inicial realizado en nuestro centro, que incluía también pacientes con forma clínica SP, y que fue la base del trabajo actual, no se demostró asociación entre fatiga crónica y discapacidad, tras ajustar por la existencia de depresión (Alarcia y cols., 2002). De forma similar, otros estudios tampoco han constatado esta asociación cuando se tiene en cuenta la presencia de trastornos del estado de ánimo (Bakshi y cols 2000; Flachenecker y cols., 2002).

Sin embargo, otros autores, si que demuestran relación entre fatiga y discapacidad. Así, Pittion-Vouyovich y cols. (2006), utilizando una versión francesa modificada de la escala FIS en 213 pacientes, concluyen que existe asociación entre fatiga y puntuación en EDSS. Kroencke, Lynch y Denney (2000) y Valko y cols. (2008), llegan a las mismas conclusiones utilizando la escala FSS para la evaluación de la fatiga, aunque cabe destacar que en el último trabajo no se evalúo la presencia de depresión. Téllez y cols. (2005), observaron relación entre EDSS y las puntuaciones de las escalas FSS y EMIF, sin embargo, al ajustar por depresión esta correlación disminuía de forma evidente ( $r = 0,30$  y  $0,15$ , para las diferentes escalas respectivamente). Gavrilov y cols., (2018) en un estudio reciente, también encuentran relación entre la EDSS y la puntuación en FSS y para las sub-escalas física y psicosocial de la EMIF. Sin embargo, no observan tal asociación con la sub-escala cognitiva.

En relación con la forma clínica de la enfermedad, en el estudio inicial de corte transversal, realizado en nuestro centro, tampoco se demostraron diferencias según la forma clínica de la EM, fuera RR o SP (Alarcia y cols., 2002).

Algunos autores, en este contexto, observan que las formas progresivas presentan mayores puntuaciones en las escalas de evaluación de fatiga, que las formas remitentes-recurrentes (Gavrilov y cols., 2018; Tellez y cols., 2005), sin embargo, en una parte considerable de los estudios, estas diferencias desaparecen al ajustar por el nivel de discapacidad (Pittion-Vouyovich y cols., 2006; Kroencke y cols., 2000).

La existencia de resultados contradictorios en la asociación entre fatiga y el curso de la EM (discapacidad y forma clínica) podría explicarse, al menos en parte, por las diferencias en el diseño de los estudios: las diferentes herramientas utilizadas para evaluar la presencia de fatiga (tal como se ha comentado al inicio de este capítulo) y la valoración o no de posibles factores de confusión, especialmente en este caso la presencia de depresión y el grado de discapacidad.

#### ***7.1.3.2 Fatiga y evolución de la discapacidad***

En nuestro estudio no hemos encontrado una mayor discapacidad al final del seguimiento, en los pacientes con fatiga frente a los no fatigados. Ambos grupos habían incrementado la puntuación de EDSS de forma significativa durante el periodo de observación.

En relación al curso evolutivo de la discapacidad durante el seguimiento, resulta interesante que en la valoración basal (años 1999-2000), la puntuación en EDSS era comparable en ambos grupos, sin embargo, a partir del quinto año difería significativamente, igualándose, de nuevo, al término del periodo de observación (año 2014 hasta fecha fin de estudio 2017), según los resultados del análisis bivariante.

Al analizar la severidad de la progresión de la EM, según la escala MSSS, al inicio y final del periodo de estudio se observó que en el grupo de pacientes sin fatiga la severidad se incrementó entre ambas fechas, frente al grupo con fatiga que mantuvo una progresión similar en ambos momentos. En la comparación entre los grupos, al inicio del estudio diferían significativamente según la distribución en la escala, con una mayor severidad para los pacientes con fatiga (4º decil, media 3,42) frente a los no fatigados (3º decil, media 2,26), sin embargo, al ajustar por depresión, tales diferencias desaparecían. Después de 17 años, ambos grupos presentaban una puntuación de la escala MSSS similar.

La evidencia disponible en relación a la evaluación longitudinal de la fatiga y su asociación con el curso evolutivo de la EM, es escasa. La mayoría de los trabajos disponibles están diseñados con seguimientos a corto plazo, generalmente 2-3 años, a diferencia del presente estudio.

En el estudio con el seguimiento más largo, en nuestro conocimiento, realizado por Koch y cols., (2008), analizan la evolución de una cohorte de pacientes con y sin fatiga inicial, durante 10 años. En las características iniciales de su estudio, los pacientes diferían en la EDSS media (a diferencia de nuestro estudio) y en la escala MSSS. De forma superponible a nuestro trabajo, los autores tampoco encuentran relación con la puntuación en EDSS al final del periodo de observación, concluyendo que la fatiga es independiente de la progresión de la EM.

En esta misma línea, otro estudio aunque con un seguimiento más corto (18 meses), tampoco encontraron asociación entre el cambio en las puntuaciones de la escala de fatiga EMIF y la puntuación en la escala EDSS, a lo largo del estudio (Téllez y cols., 2006).

Contrariamente, otros estudios (Debouverie y cols., 2008; Patrick y cols., 2009; van der Vuurst y cols., 2018) si que han encontrado relación entre fatiga y discapacidad. Por ejemplo, Debouverie y cols., (2008), en un estudio prospectivo, estudiaron la presencia de fatiga en un grupo de pacientes, que siguieron durante 3 años. Al término del estudio, observaron que una mayor puntuación en la dimensión física de la fatiga se asociaba con un empeoramiento en el estado de discapacidad, mientras que, una menor puntuación se relacionaba con ausencia de cambio en EDSS.

En nuestro estudio, además, evaluamos la probabilidad de alcanzar un EDSS de 4. Aunque la función de supervivencia difería entre ambos grupos y existía una menor probabilidad de llegar a tal nivel de discapacidad en función del tiempo para los pacientes sin fatiga, al ajustar por el número de brotes y edad al primer síntoma, desaparecía la significación. Tampoco encontramos diferencias en la edad a la que alcanzaron este grado de discapacidad, ni tampoco en el tiempo transcurrido desde la visita basal.

Un estudio reciente que analiza también la probabilidad de alcanzar cierto grado de discapacidad, encuentran resultados contrarios a los obtenidos en este trabajo. Evalúan retrospectivamente pacientes que han alcanzado un EDSS 3, frente a un grupo control que no había alcanzado dicho nivel de discapacidad y valoran la puntuación de la escala EMIF obtenida al menos un año antes de alcanzar dicho grado de EDSS. Tras ajustar por la puntuación de EDSS y por la presencia de depresión, la puntuación de la escala predecía la posibilidad de desarrollar posteriormente una discapacidad moderada-severa (EDSS  $\geq 3$ ) (Cavallari y cols., 2016).

El hecho de analizar la evolución de los pacientes hasta un EDSS de 3 o 4, surge de los hallazgos de los estudios de historia natural de grandes cohortes, en las que se observa una evolución de la EM en dos etapas, una primera, de duración variable, hasta alcanzar una discapacidad moderada, esto es un EDSS 3 o 4, y en la que podrían influir ciertos factores pronósticos como el sexo, la edad al diagnóstico o el número de brotes en los primeros años; y una segunda fase, en la que los pacientes progresan de forma similar desde éste EDSS a un EDSS de 6, independientemente de los factores anteriormente citados (Confavreux, Vukusic y Adeleine, 2003; Leray y cols., 2010).

Si la fatiga forma parte de los factores que influyen en esa primera etapa de la enfermedad, no está aclarado, debido al escaso número de estudios. En nuestro trabajo, en el análisis bivariante, los pacientes con fatiga presentaron puntuaciones más altas de EDSS y mayor probabilidad de alcanzar una discapacidad moderada, aunque estas diferencias no pudieron demostrarse tras ajustar por otros factores. Estudios con tamaños muestrales más amplios podrán aclarar esta asociación.

#### ***7.1.3.3 Fatiga y desarrollo de formas SP***

En el presente estudio no hemos encontrado una mayor probabilidad de desarrollar una forma secundariamente progresiva entre los pacientes con fatiga inicial frente a los no fatigados.

Estos resultados son superponibles a los hallados en el estudio anteriormente citado de Koch y cols. (2008). Tras diez años de seguimiento, los autores no observan una mayor probabilidad de conversión a formas SP, en función de la presencia/ausencia de fatiga basal, siendo la puntuación de EDSS basal y la MSSS las variables que predecían la conversión a SP al final del periodo de estudio.

Con la evidencia disponible la fatiga parece independiente del desarrollo de formas progresivas.

Los resultados de otros factores que en nuestro estudio se relacionaron con el desarrollo de formas progresivas se expone al final del presente capítulo.

#### **7.1.4 Relación de fatiga con el tratamiento modificador de la enfermedad y NEDA**

##### ***7.1.4.1 Relación de fatiga con el tratamiento modificador de la EM***

La mayoría de los pacientes de nuestra muestra (89,5%), recibieron algún tratamiento modificador de la enfermedad (TME) durante el periodo de observación, siendo el administrado mayoritariamente el Interferón beta (IFN beta).

Encontramos una tendencia no significativa a emplear un mayor número de TME en el grupo de pacientes con fatiga. Al analizar por los motivos de suspensión, ambos grupos solo diferían en los tratamientos retirados por efectos secundarios, sin observar diferencias entre las causas de retirada por fallo terapéutico.

La relación entre fatiga e IFN beta es controvertida. Estudios en los que se analizan los efectos secundarios de éste tratamiento incluyen la fatiga como una de las razones para suspenderlo, tal como se ha observado en nuestro trabajo. Así, un estudio que analiza las causas de retirada de IFN obtiene que el 16% de los pacientes lo suspendieron por fatiga, por detrás de depresión (21%) y cuadro pseudogripal (23%) (O'Rourke y Hutchinson, 2005). Otro estudio demostró que había menos fatiga en los grupos con

dosis bajas de IFN (22 mcg) frente a los que se administraban dosis más altas (44 mcg) (Benesova y Tvaroh, 2017).

En relación al fallo terapéutico del IFN y su relación con la fatiga, Manceau y cols. (2014), observaron una tendencia no significativa entre la presencia de fatiga y ser no respondedor a IFN. Además encontraron asociación entre la presencia de fatiga y la existencia de anticuerpos neutralizantes, sugiriendo que ésta podría ser la traducción clínica de la presencia de dichos anticuerpos, lo que indicaría en consecuencia, una mayor probabilidad de fallo terapéutico.

En nuestro estudio no se pudo evaluar la fatiga en relación a la administración de los diferentes tratamientos, debido al carácter retrospectivo y a que la fatiga no se evaluó durante el seguimiento. En este contexto, cabe destacar que los estudios disponibles muestran diferentes resultados según el tratamiento administrado. Por ejemplo, en un estudio reciente el cambio de IFN a Acetato de Glatirámero disminuía la puntuación en la escala EMIF tras 6 meses del nuevo tratamiento (Meca-Lallana y cols., 2016). En el caso de Natalizumab, la mayoría de los estudios parecen mostrar que existe una mejoría en la fatiga tras la administración de dicho TME (Wilken y cols., 2013; Planche y cols., 2017). Con fingolimod los resultados son contradictorios con estudios que muestran una mejora en la severidad de la fatiga (Fox y cols., 2014) y otros que no encuentran tal asociación (Masingue y cols., 2017). En el caso de Teriflunomida, en el estudio de extensión del ensayo fase 2 con un seguimiento de 8,5 años mostró que la fatiga se mantenía estable durante el periodo de evaluación (Confavreux y cols., 2012).

Dado que se ha demostrado el efecto de los TME en la modificación de la inmunidad e inflamación del SNC, las cuales son causas potenciales de la presencia de fatiga relacionada con la EM, cabría esperar que esta se modificara con el tratamiento administrado (Masingue y cols., 2017). Sin embargo, en el momento actual, los estudios disponibles son escasos, precisándose estudios controlados y con seguimientos más amplios para determinar el papel que los TME tienen en la fatiga y ahondar en el conocimiento de su fisiopatología.

#### **7.1.4.2 Relación de fatiga crónica y NEDA**

En nuestro estudio el mantenimiento del estado de NEDA a lo largo del tiempo fue superior, en los pacientes que no referían fatiga crónica en la visita basal.

A los dos años del estudio, tiempo en el que el 50% de los pacientes habían perdido esta condición, la proporción de pacientes que mantenían NEDA era significativamente mayor en los pacientes sin fatiga. Al final del periodo de estudio solo tres pacientes mantuvieron el estado de NEDA, ninguno de los cuales refería fatiga en la valoración basal.

El hecho de obtener estos resultados, desde un punto de vista clínico, podría sugerir la hipótesis de que la fatiga estaría relacionada de algún modo con la actividad inflamatoria, tal como se ha comentado respecto a los estudios sobre la fisiopatología de la fatiga, centrados en este campo, (ver apartado 2.3.1 Fatiga primaria: influencia del sistema inmune), de forma que, los pacientes sin fatiga tendrían una mayor probabilidad de mantener en el tiempo el estado de no evidencia de actividad de la enfermedad. Ahora bien, estos resultados habría que tomarlos con precaución debido a la existencia de limitaciones en este estudio y que han podido influir en los resultados, tal como se expone a continuación.

Una limitación importante de nuestro estudio, en este contexto, radica en la falta de RM periódicas. Este hecho se reconoce en otros estudios realizados también en condiciones de vida real (Parks y cols., 2018). Sabemos que el porcentaje de pacientes que mantiene el estado de NEDA disminuye según el número de RM realizadas en diferentes intervalos (Lublin 2012; Coyle y cols., 2017). En nuestro estudio, al inicio del seguimiento (inicio de la década de los 2000), la disponibilidad para la RM en nuestro centro era muy limitada y en consecuencia el número de estudios de neuroimagen en estos pacientes es escaso, por lo que es posible que los datos obtenidos no reflejen con precisión la realidad de la no evidencia de actividad. Ésta es precisamente una de las limitaciones a la hora de integrar este constructo de NEDA-3, en las condiciones de práctica clínica habitual, la desigual disponibilidad de recursos en los diferentes centros, especialmente en los de menor tamaño o la falta de evidencia a la hora de determinar

cual es el intervalo de tiempo en el que se debe evaluar la actividad radiológica (Giovanoni y cols., 2018; Coyle y cols., 2017).

Otra limitación a la hora de estudiar NEDA como objetivo terapéutico, es la pequeña proporción de pacientes que cumplen las condiciones de este constructo más allá de los primeros años de la enfermedad. Tal como se ha observado en el análisis descriptivo de nuestra muestra, la mayoría de pacientes perdieron la situación de NEDA en los primeros años de la enfermedad. La existencia de un efecto suelo en la valoración de este constructo, descrito también en estudios previos en condiciones de vida real (Parks y cols., 2018; Rotstein y cols., 2015), podría afectar a la valoración a largo plazo del impacto de NEDA, ya que muy pocos sujetos alcanzan el objetivo.

### **7.1.5 Relación de fatiga y desarrollo de deterioro cognitivo**

En nuestro estudio no hemos encontrado relación entre la presencia de fatiga al inicio de la enfermedad y la presencia de deterioro cognitivo a lo largo del periodo de observación. Tampoco al analizar entre los diferentes test se obtuvieron diferencias entre la proporción de pacientes con resultado alterado en función de la presencia/ausencia de fatiga crónica en la visita basal.

La relación entre fatiga y deterioro cognitivo es controvertida y compleja, con estudios de corte transversal, a favor de una relación entre ambas (Heesen y cols., 2010; Diamond y cols., 2008) y otros que no encuentran tal asociación (Golan y cols., 2018).

En los escasos estudios longitudinales disponibles, también los resultados son dispares, así, Morrow y cols. (2009), como en nuestro estudio, no observaron cambios en la evaluación cognitiva en relación con cambios en el estado o severidad de la fatiga. Sin embargo, otros estudios, como el de Wilken y cols. (2013), si que observan relación entre ambas condiciones, con un mayor declive cognitivo asociado a puntuaciones más altas en las escalas de fatiga utilizadas.

Probablemente en los próximos años, los avances en las técnicas de neuroimagen avanzada y el mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad permitirán aclarar esta asociación.

### **7.1.6 Implicaciones de la fisiopatología de la fatiga y el curso de la EM**

Resumiendo los hallazgos anteriormente expuestos, en nuestro estudio encontramos que la presencia de fatiga se asoció con un mayor número de brotes durante el periodo de observación y con una mayor probabilidad de pérdida del estado de NEDA, sugiriendo que la fatiga podría estar, de algún modo, asociada a una mayor actividad inflamatoria.

De la observación del estado de fatiga que acompaña a ciertas infecciones o la alta prevalencia en determinadas enfermedades inflamatorias como el lupus o la artritis reumatoide, parece demostrarse que la fatiga está relacionada con la respuesta inmunitaria.

El estado de lasitud, inapetencia, hastío ... forma parte del reconocido término “conducta de enfermedad” (traducción del término inglés “*sickness behaviour*”), que vendría a representar la estrategia del organismo para luchar contra una determinada enfermedad. Los estudios han implicado como desencadenantes de esta respuesta a ciertas citoquinas proinflamatorias, como IL-1, IL6 o TNF alfa, que el cerebro reconocería como señales de enfermedad (Dantzer y cols., 2009).

Tal como se ha comentado en la introducción del presente trabajo (ver apartado 1.3 Patogenia), sabemos que la producción de citoquinas juega un papel relevante en la patogenia de la EM, debida a una respuesta inmune aberrante, que conduce a la inflamación y desmielinización que acontece en la enfermedad. Estudios en este contexto, algunos de los cuales se exponen a continuación, han demostrado que sumado a la diversidad clínica que caracteriza a la enfermedad, existe también una heterogeneidad inmunológica (Arellano y cols., 2017).

Se ha demostrado que existe mayor concentración de ciertas citoquinas en los pacientes con EM cuando se compara con controles sanos. Martins y cols. (2011), encontraron niveles mas altos de IFNgama, TNFalfa, IL1, IL2, IL4, IL10 e IL13 en pacientes con esclerosis múltiple frente a controles sanos, pero la concentración de citoquinas no difería entre las diferentes formas clínicas de la enfermedad. Contrariamente, otros estudios si que han observado diferencias según el subtipo de EM, aunque los resultados son dispares. Así, un estudio reciente observó que los niveles de IFN gamma (Th1) diferían entre las formas remitentes-recurrentes y secundariamente progresivas, de forma que en las primeras se observaba una mayor diferenciación a una respuesta Th1, mientras que la polarización hacia una respuesta Th17 se relacionaba con el desarrollo de formas progresivas (Arellano y cols., 2017). Otro estudio, en cambio, encontró que en pacientes con formas progresivas se encontraban niveles más altos de IL-1beta e IFNgamma y en cambio, niveles más bajos de IL-12 e IL4, al comparar con las formas RR (Kallaur y cols., 2017). Un estudio previo del mismo grupo, en pacientes con formas RR, observó asociación entre mayores niveles de IL-4 (Th2) con una menor discapacidad (Kallaur y cols., 2013).

Pese a la diversidad de resultados y la ausencia de conclusiones firmes, es evidente que existe un desequilibrio entre el perfil de citoquinas pro y anti-inflamatorias en los pacientes con EM, comparado con los sujetos sanos y probablemente diferente entre los distintos subtipos de la enfermedad.

Paralelamente, algunos estudios sobre la patogenia de la fatiga relacionada con la EM, muestran que el nivel de ciertas citoquinas proinflamatorias como IFNgamma, TNFalfa o IL-6, se encuentran en mayores concentraciones en los pacientes con fatiga que en los no fatigados, sugiriendo la existencia de un nexo patogénico común entre fatiga y EM (Heesen y cols., 2006; Malekzadeh y cols., 2015).

Considerando, tal como se ha planteado tradicionalmente, que la fase inicial de la EM se caracteriza por una mayor inflamación (Luccinetti y cols., 2000), parecería razonable encontrar una traducción clínica como la observada en nuestro estudio, esto es, que la presencia de fatiga podría predecir una peor evolución de la EM en términos de mayor tasa de brotes y mayor evidencia de actividad, pero durante la fase inicial de la enfermedad, similar a lo que ocurre en los estudios de historia natural. Según progres

la enfermedad y la actividad inflamatoria disminuye o se modifica, las diferencias entre los pacientes con y sin fatiga, se reducirían o desaparecerían, lo que podría explicar porque no encontramos diferencias en alcanzar determinados hitos de discapacidad o un mayor desarrollo de formas SP.

En este contexto, cabe destacar algunos hallazgos recientes que sugieren que la actividad inflamatoria podría estar implicada también, en el desarrollo de deterioro cognitivo. Existen diversos estudios, no sólo centrados en EM, que muestran diferentes niveles de citoquinas inflamatorias, como IL-6 o TNF-alfa, entre pacientes con y sin disfunción cognitiva (Trenova y cols., 2016), sugiriendo que la cognición podría también formar parte de la “conducta de enfermedad” o *sickness behavior*, que acompaña a determinadas enfermedades.

En el caso concreto de la EM, en un estudio reciente de breve seguimiento (2 meses), Fenu y cols., estudiaron los resultados en el test cognitivo SDMT en una visita basal y posteriormente transcurridos dos meses. Observaron que los pacientes que inicialmente mostraban actividad de la enfermedad medida por RM (lesiones Gd+), tuvieron menos mejoría en el rendimiento del test, frente a aquellos que no mostraron actividad en la evaluación inicial (Fenu y cols., 2018b).

Apoyando esta hipótesis, desde un punto de vista clínico, algunos estudios han observado mejoría en el rendimiento cognitivo tras el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad, lo que sugeriría que, al menos en parte, el deterioro cognitivo podría estar influenciado por la alteración inflamatoria subyacente y ser, por lo tanto, parcialmente reversible (Mattioli y cols., 2015; Sundgren y cols., 2016). Así, la supresión de la inflamación permitiría en algunos pacientes recuperarse de la “conducta de enfermedad” y tener mejor rendimiento cognitivo, a través de aumentar mecanismos de plasticidad cerebral (Giovanoni y cols., 2018).

Debido a lo comentado anteriormente y bajo la hipótesis de la influencia inflamatoria en la cognición, el hecho de que en nuestro estudio no encontramos relación entre fatiga y deterioro cognitivo podría explicarse porque se ha medido en momentos diferentes de la evolución. La evaluación de fatiga se realizó en la visita inicial, mientras que el estudio

cognitivo se efectuó en los últimos años del periodo de observación, cuando la actividad inflamatoria se supone menos relevante frente a los mecanismos de neurodegeneración.

En este contexto, son necesarios nuevos estudios que permitan aclarar el papel de la inflamación y el efecto de los tratamientos modificadores de la enfermedad en el patrón cognitivo de los pacientes con EM a lo largo de la enfermedad.

## 7.2. OTROS RESULTADOS DE INTERÉS

### 7.2.1 Evolución a fenotipo clínico secundariamente progresivo

Durante el periodo de estudio, 31 pacientes desarrollaron una forma secundariamente progresiva, lo que representa el 36,4% de los pacientes con forma clínica RR inicialmente. El periodo de tiempo medio, desde el diagnóstico de la EM hasta el desarrollo de la fase SP, fue de aproximadamente 15 años, con una mediana de 16 años.

Gracias a los estudios de historia natural derivados del análisis de grandes cohortes, sabemos que, una proporción significativa de pacientes acabarán desarrollando una forma SP con el paso del tiempo. En la cohorte de Lyon, con una media de seguimiento de 12 años, el 31,7% de los pacientes con forma inicial RR habían convertido a una forma SP (Confavreux y Vukusic, 2006). En la serie de British Columbia, el 58% de los pacientes desarrollaron una forma SP en un periodo de seguimiento de 20 años y la edad media de inicio de esta fase fue de 49 años (Tremlett y cols., 2009). En la cohorte de London-Ontario, con un periodo de seguimiento de 28 años (desde 1972 a 2000), el 66% de los pacientes con inicio en brotes desarrollaron una forma SP, con una edad media para el nuevo diagnóstico de  $40 \pm 0,44$  años (Scalfari y cols., 2010). En una publicación posterior de esta última cohorte, se determina que la mediana de tiempo en convertir a SP es de 15 años, de forma que el 50% de los pacientes en ese tiempo presentará un curso progresivo, frente al 50% que mantendrá un estado remitente-recidivante (Scalfari y cols., 2014).

De estos estudios se evidencia que la proporción de pacientes que convierten a una forma SP, se incrementa según aumenta el periodo de observación, es decir, el curso y forma clínica de la enfermedad es duración-dependiente, de forma que la EM RR podría ser interpretada como una forma clínica en la que no ha pasado el tiempo suficiente para que ocurra la progresión (Vukusic y Confavreux, 2007).

En el presente estudio las cifras de conversión parecen relativamente más bajas que lo esperado por los datos obtenidos de las grandes cohortes históricas, dado el seguimiento a 17 años. Una de las posibles explicaciones es que debido al momento en que se realiza

en este estudio, una elevada proporción de pacientes, casi el 90% de los mismos, recibieron tratamiento y en el 20% además se escaló a tratamientos de segunda línea, en algún momento del periodo de observación. Aunque no se han demostrado diferencias significativas en la relación entre el tratamiento y la conversión a SP, si que se observó una tendencia a presentar menos conversión en aquellos pacientes que recibieron tratamientos de 2<sup>a</sup> línea, que debe tenerse en consideración. En este contexto, recientemente, se ha publicado un trabajo, realizado también en condiciones de vida real, que analizó la evolución a largo plazo de una población de pacientes con TME, en un periodo de seguimiento de 18 años, muy similar al nuestro, encontrando que, la proporción de pacientes que convertían a EM SP, era del 36,7%, menor que la reportada por los estudios de historia natural de la enfermedad, sugiriendo los autores que el tratamiento actual podría disminuir la probabilidad de desarrollar una fase progresiva a largo plazo (Coret y cols., 2018).

En el análisis multivariante, en nuestra muestra solo el EDSS en la valoración basal, predecía el desarrollo a una forma secundariamente progresiva, pese a que en el análisis bivariante la probabilidad de desarrollar una fase secundariamente progresiva era mayor entre los pacientes de sexo masculino, aquellos con mayor edad en la visita basal y en aquellos con depresión, sin embargo estas diferencias desaparecían al ajustar por el nivel de discapacidad.

A diferencia de nuestro trabajo, la mayoría de los estudios de historia natural que analizan la conversión a SP, si que encuentran una mayor probabilidad en los varones y además estos presentan una menor duración de la fase RR y una menor edad a la que alcanzan la fase progresiva (Koch y cols., 2010; Tremlett y Devonshire, 2006). La edad es otro de los factores que se ha implicado en la evolución de la enfermedad, de forma que una mayor edad de inicio de la EM parece incrementar la probabilidad de desarrollar una forma SP y esta ocurre además en un periodo de tiempo más corto (Tremlett y Devonshire, 2006). En nuestro trabajo, no se encontraron tales diferencias en función del sexo ni de la edad al ajustar por otras variables, lo que podría ser debido al pequeño tamaño de la muestra, ya que solo 31 pacientes presentaron una forma clínica progresiva al final del periodo de estudio.

## 7.2.2 Mortalidad

Pese al tamaño limitado de la muestra y sin pretender extraer conclusiones, cabe mencionar los hallazgos relativos a la mortalidad en la muestra y exponer algunas consideraciones de los estudios más recientemente publicados en este campo. Un total de 10 pacientes fallecieron durante el periodo de estudio, de los cuales 5 se debieron a causas relacionadas con la EM y 5 por otras causas, entre las que se encontraban la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular y el cáncer.

Tradicionalmente, se ha considerado que la mortalidad en la EM es superior a la esperada en la población general, con una probabilidad tres veces mayor, siendo la causa más frecuente la propia enfermedad en sí misma, que acontece en el 50-65% de los éxitus. Entre el resto de causas, destacan la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular y el cáncer, superponible a los resultados obtenidos en este estudio (Lunde y cols., 2017; Rodríguez-Antiguëdad y cols., 2014; Kingwell y cols., 2012).

En nuestro estudio la media de edad del fallecimiento para los que murieron por causas relacionadas con la EM, fue de 55 años. En este contexto, los estudios más recientes parecen demostrar que se ha incrementado la esperanza de vida para estos pacientes, aunque los datos disponibles no permiten aclarar si este incremento es equiparable al de la población general o si la mejor identificación y manejo de estos pacientes está relacionado con el cambio. Así Kingwell y cols. (2012), no encuentran un incremento en la supervivencia en los años más recientes, cubriendo un periodo de estudio de 27 años, desde 1980 al 2000. Sin embargo, en un estudio más reciente, Lunde y cols., analizan la mortalidad y sus tendencias, en un periodo de 60 años, observando que, si bien, de forma global la probabilidad de fallecimiento en la EM es tres veces la observada en la población general, al analizar por diferentes lapsos de tiempo, en el más reciente, que incluía entre 1997 a 2012, momento en que se dispone de los primeros TMEs, la tasa estandarizada de mortalidad se equiparaba a la de la población general (Lunde y cols., 2017). En otro estudio, derivado de la extensión a 21 años de los ensayos pivotales que condujeron a la aprobación del tratamiento con IFN, observan que hay un exceso de muertes en el grupo placebo frente al grupo con tratamiento

activo, especialmente por causas relacionadas con la EM, apoyando el impacto de los TME en la progresión de la enfermedad (Goodin y cols., 2012).

En los próximos años, tras la generalización del uso de tratamientos modificadores y su empleo cada vez más precoz en el curso de la enfermedad, los estudios permitirán aclarar el impacto de éstos en la supervivencia de la EM.

### 7.3 Limitaciones del estudio

El presente estudio se ha diseñado como un estudio de cohortes retrospectivo, en el que se ha evaluado la progresión de la EM, en función de si presentaban inicialmente fatiga crónica o no (factor de exposición). Cabe mencionar algunas consideraciones respecto a este tipo de diseño. Una de las principales limitaciones de estos estudios es la pérdida de seguimiento. En general, se considera que pérdidas mayores del 20% en el seguimiento afectan a la validez del estudio, en este trabajo las pérdidas fueron relativamente bajas, afectando solo al 5% de la población evaluada inicialmente, sin embargo, la población de estudio estaba predeterminada por la evaluación inicial (cuando se determinó la presencia/ausencia del factor de exposición) y en consecuencia la muestra ha sido relativamente de pequeño tamaño ( $N = 85$ ). Por otro lado, sabemos que el carácter retrospectivo del estudio hace que los resultados dependan en gran medida de la calidad con que se hayan recogido los datos, así como, la no evaluación de posibles eventos que pudieran actuar como factores de confusión (Manterola y Otzen., 2014).

El diseño del estudio, realizado a partir de datos obtenidos de evaluación en condiciones de vida real, hace que no todas las variables se hayan recogido con el mismo grado de fiabilidad. Así la valoración de la discapacidad según EDSS o de los tratamientos recibidos, está integrado en la práctica habitual y son datos que no faltan en las sucesivas visitas; sin embargo, otras, como la valoración del estado de ánimo o la evaluación cognitiva, no están estandarizadas en nuestro centro y se realizan cuando el paciente refiere problemas en este contexto o si el facultativo responsable lo considera oportuno, pudiéndose dar casos en los que no se haya evaluado a pesar de su existencia, de hecho la evaluación cognitiva solo se realizó en aproximadamente el 60% de la muestra, y son precisamente aquellos pacientes con mayor discapacidad los que se excluyeron, probablemente por mayores dificultades para colaborar y/o por presentar deterioro cognitivo evidente en la entrevista con el facultativo responsable.

Otra de las limitaciones que cabe mencionar en el estudio es la definición de la forma secundariamente progresiva, en general, en nuestro centro, se considera tal diagnóstico cuando existe progresión, según la escala EDSS, mantenida al menos durante 6 meses y sin relación con la existencia de brotes. Sabemos que la escala EDSS a partir de cierto

grado de discapacidad, depende sobretodo de la capacidad ambulatoria, pudiendo no discriminar adecuadamente cuando la progresión afecta a otros sistemas funcionales. Además la evaluación por diferentes facultativos podría conducir a cierta variabilidad en el diagnóstico de progresión. Quizá aplicar el uso de definiciones más objetivas, como la propuesta por el MSBase Study Group, que define el paso a forma secundariamente progresiva cuando se produce un incremento en la discapacidad medida por la escala EDSS mayor a 1 punto para una puntuación de  $EDSS \leq 5,5$  o mayor a 0,5 puntos para  $EDSS \geq 6$ , en ausencia de brotes, con un EDSS de al menos 4 y una puntuación en la evaluación del sistema funcional piramidal de al menos 2 y confirmada esta progresión en un plazo mayor o igual a 3 meses (Lorscheider y cols., 2016), permitiría una mejor clasificación de los pacientes, con el consecuente impacto en la práctica clínica habitual y en los resultados en la investigación.





## **8. CONCLUSIONES**



## 8. CONCLUSIONES

El análisis de los resultados obtenidos en nuestro estudio nos permite concluir que:

- En nuestra muestra no se ha observado relación entre la presencia de fatiga crónica basal, con la probabilidad de alcanzar una discapacidad moderada, medida según una puntuación de 4 en la escala EDSS, al ajustar por la edad y el tiempo de evolución.
- La fatiga crónica en nuestra muestra ha resultado independiente de la probabilidad de desarrollar un curso clínico secundariamente progresivo a lo largo del periodo de observación.
- La fatiga parece estar asociada con un mayor número de brotes y con una mayor pérdida del estado NEDA durante el periodo de seguimiento. De forma que parece relacionarse, al menos en parte, con el contexto inflamatorio que acontece en las fases iniciales de la enfermedad.
- No se ha encontrado relación entre la presencia de fatiga inicial y de deterioro cognitivo a largo plazo.
- En nuestro estudio se ha observado una mayor retirada de tratamientos modificadores del curso de la enfermedad por efectos secundarios en los pacientes con fatiga pero no se observó un mayor fallo terapéutico.
- En relación al estudio del desarrollo de formas progresivas, la única variable que en nuestro estudio se relacionó de forma independiente con este desenlace fue la puntuación basal en la escala EDSS. La administración de tratamiento al inicio del periodo o en algún momento durante el mismo no parece influir en un menor desarrollo de formas secundariamente progresivas, si bien, el uso de fármacos más agresivos podría alterar la evolución, aunque en nuestra muestra sólo se observó una tendencia no significativa estadísticamente.

- La mortalidad debida a la propia EM aconteció en el 50% de los pacientes que fallecieron durante el periodo de observación. El resto de causas de mortalidad fueron las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.





## **9. BIBLIOGRAFÍA**



## BIBLIOGRAFÍA

Aladro Y., Alemany M.J., Pérez-Vieitez M.C., Amela R., Conde M., Reyes M.P., Álamo F. y Angel-Moreno A. (2005). "Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Las Palmas, Canary Islands. Spain". *Neuroepidemiology*, 24(1-2), pp. 70 - 75.

Alarcia R., Ara J.R., Martín J. y Bertol V. (2002). "Predicting factors for depression in multiple sclerosis". *Neurología*, 19(7), pp. 364-368

Alvarenga-Filho H., Salles M., Hygino J., Ferreira T.B., Sacramento P.M., Monteiro C., Vasconcelos C.C., Alvarenga R.M. y Bento C.A. (2017). "Fatigue favors in vitro Th1 and Th17-like cell expansion and reduces corticoid sensitivity in MS patients". *J Neuroimmunol*, 303, pp. 81-89.

Amtmann D., Bamer A.M., Noonan V., Lang N., Kim J. y Cook K.F. (2012). "Comparison of the psychometric properties of two fatigue scales in multiple sclerosis". *Rehabil Psychol*, 57(2), pp. 159-166.

Arellano G., Acuña E., Reyes L.I., Ottum P.A., De Sarno P., Villarroel L., Ciampi E., Uribe-San Martín R., Cárcamo C. y Naves R. (2017). "Th1 and Th17 Cells and Associated Cytokines Discriminate among Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis Phenotypes". *Front Immunol*, 8, 753.

Ares B., Prieto J.M., Lema M., Dapena D., Arias M. y Noya M. (2007). "Prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia, Spain)". *Mult Scler*, 13(2), pp. 262-264.

Ascherio A., Munger K.L., Lennette E.T., Spiegelman D., Hernán M.A., Olek M.J., Hankinson S.E. y Hunter D.J. (2001). "Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study". *JAMA*, 286(24), pp. 3083-3088.

Ascherio A. y Munger K.L. (2007). "Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection". *Ann Neurol*, 61(4), pp. 288-299.

Alschuler K.N., Ehde D.M. y Jensen M.P. (2013). "Co-occurring depression and pain in multiple sclerosis". *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 24(4), pp. 703-715.

Bakshi R., Shaikh Z.A., Miletich R.S., Czarnecki D., Dmochowski J., Henschel K., Janardhan V., Dubey N. y Kinkel P.R. (2000). "Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability". *Multiple Sclerosis*, 6, pp. 181-185.

Bakshi R. (2003). "Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management". *Mult Scler*, 9, pp. 219-227.

Bashinskaya V.V., Kulakova O.G., Boyko A.N., Favorov A.V. y Favorova O.O. (2015). "A review of genome-wide association studies for multiple sclerosis: classical and hypothesis-driven approaches", *Hum Genet*, 134, pp 1143-1162.

Bártulos Iglesias M., Marzo Sola M.E., Estrella Ruiz L.A. y Bravo Anguiano Y. (2015). "Estudio epidemiológico de la esclerosis múltiple en La Rioja", *Neurología*, 30(9), pp. 552-560.

Benedict R.H., Fischer J.S., Archibald C.J., Arnett P.A., Beatty W.W., Bobholz J., Chelune G.J., Fisk J.D., Langdon D.W., Caruso L., Foley F., LaRocca N.G., Vowels L., Weinstein A., DeLuca J., Rao S.M. y Munschauer F. (2002). "Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach", *Clin Neuropsychol*, 16(3), pp. 381-397.

Benedict R.H., Morrow S.A., Weinstock Guttman B., Cookfair D. y Schretlen D.J. (2010). "Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients". *J Int Neuropsychol Soc*, 16(5), pp. 829-835.

Benešová Y. y Tvaroh A. (2017). "Cognition and fatigue in patients with relapsing multiple sclerosis treated by subcutaneous interferon  $\beta$ -1a: an observational study SKORE". *Ther Adv Neurol Disord*, 10(1), pp. 18-32.

Bergamaschi R., Romani .., Versino M., Poli R. y Cosi V. (1997). "Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis". *Funct Neurol*, 12(5), pp. 247-251.

Berger J.R., Pocoski J., Preblick R. y Boklage S. (2013). "Fatigue heralding multiple sclerosis". *Mult Scler*, 19(11), pp. 1526-1532.

Bevan C.J. y Cree B.A. (2014). "Disease Activity Free Status A New End Point for a New Era in Multiple Sclerosis Clinical Research", *JAMA Neurol*, 71 (3), pp. 269-270.

Braley T.J. y Chervin R.D. (2010). "Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment". *Sleep*, 33(8), pp. 1061-1067.

Braley T.J. y Boudreau E.A. (2016). "Sleep Disorders in Multiple Sclerosis". *Curr Neurol Neurosci Rep*, 16(5), 50.

Brañas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A y Hyde C (2000): "Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review", *Health Technol Assess*, 4(27), pp. 1-61.

Brass S.D., Li C.S. y Auerbach S. (2014). "The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis". *J Clin Sleep Med*, 10(9), pp. 1025-1031.

Bower J.E. (2014). "Cancer-related fatigue: Mechanisms, risk factors, and treatments". *Nat Rev Clin Oncol*, 11(10), pp. 597-609.

Campbell J.D., Ghushchyan V., McQueen R.B., Cahoon S., Livingston M.T., Vollmer T., Corboy J., Miravalle A., Schreiner T., Porter V. y Nair K. (2014). "Burden of multiple sclerosis on direct, indirect costs and quality of life: National US estimates", *Mult Scler Relat Disord*, 3(2), pp. 227-236.

Casquero P., Viloslada P., Montalbán X. y Torrent M. (2001). "Frequency of multiple sclerosis in Menorca, Balearic islands, Spain". *Neuroepidemiology*, 20(2), pp. 129-33.

Castillo-Álvarez F. y Marzo-Sola M.E. (2017). "Role of intestinal microbiota in the development of multiple sclerosis". *Neurologia*, 32(3), pp. 175-184.

Cavallari M., Palotai M., Glanz B.I., Egorova S., Prieto J.C., Healy B.C., Chitnis T. y Guttmann C.R. (2016). "Fatigue predicts disease worsening in relapsing-remitting multiple sclerosis patients". *Mult Scler*, 22(14):1841-1849

Cavenaghi V.B., Dobrianskyj F.M., Olival G.S.D., Carneiro R.P.C.D. y Tilbery C.P. (2017). "Characterization of the first symptoms of multiple sclerosis in a Brazilian center: cross-sectional study". *Sao Paulo Med J*, 135(3), pp. 222-225.

Chalah M.A., Riachi N., Ahdab R., Créange A., Lefaucheur J.P. y Ayache S.S. (2015). "Fatigue in Multiple Sclerosis: Neural Correlates and the Role of Non-Invasive Brain Stimulation". *Front Cell Neurosci*, 9, 460.

Chalah M.A. y Ayache S. (2018). "Is there a link between inflammation and fatigue in multiple sclerosis?". *Journal of Inflammation Research*, 11, pp. 253-264.

Chaudhuri A. y Behan P.O. (2004). "Fatigue in neurological disorders". *The Lancet*, 363, pp. 978-988.

Ciccarelli O., Barkhof F., Bodini B., De Stefano N., Golay X., Nicolay K., Pelletier D., Pouwels P., Smith S.A., Wheeler-Kingshott C., Stankov B., Yousry T. Y Miller D.H. (2014). "Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging". *Lancet Neurol*, 13, pp. 807-822.

Cleantous S., Tyagi M., Isenberg D.A. y Newman S.P. (2012). "What do we know about self-reported fatigue in systemic lupus erythematosus!". *Lupus*, 21, pp. 465-476

Codella M., Rocca M.A., Colombo B., Martinelli-Boneschi F., Comi G. y Filippi M. (2002). "Cerebral grey matter pathology and fatigue in patients with multiple sclerosis: a preliminary study", *J Neurol Sci*, 194, pp. 71-74.

Confavreux C., Vukusic S. y Adeleine P. (2003). "Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process". *Brain*, 126(Pt 4), pp. 770-782.

Confavreux C. y Vukusic S. (2006). "Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept". *Brain*, 129(Pt 3), pp. 606-616.

Confavreux C., Li D.K., Freedman M.S., Truffinet P., Benzerdje H., Wang D., Bar-Or A., Traboulsee A.L., Reiman L.E. y O'Connor P.W.; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group. (2012). "Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years". *Mult Scler*, 18(9), pp. 1278-1289.

Constantinescu C.S. y Gran B. (2014). "The essential role of T cells in multiple sclerosis: a reappraisal". *Biomed J*, 37(2), pp. 34-40.

Coret F., Pérez-Miralles F.C., Gascón F., Alcalá C., Navarré A., Bernad A., Boscá I., Escutia M., Gil-Perotin S. y Casanova B. (2018). "Onset of secondary progressive multiple sclerosis is not influenced by current relapsing multiple sclerosis therapies". *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 4(2), 2055217318783347.

Côté I., Trojan D.A., Kaminska M., Cardoso M., Benedetti A., Weiss D., Robinson A., Bar-Or A., Lapierre Y. y Kimoff R.J. (2013). "Impact of sleep disorder treatment on fatigue in multiple sclerosis", *Mult Scler*, 19, pp. 480-489.

Coyle P.K., Reder A.T., Freedman M.S., Fang J. y Dangond F. (2017). "Early MRI results and odds of attaining 'no evidence of disease activity' status in MS patients treated with interferon  $\beta$ -1a in the EVIDENCE study". *J Neurol Sci*, 379, pp. 151-156.

Cree B.A.C., Gourraud P.A., Oksenberg J.R., Bevan C., Crabtree\_Hartman E., Gelfand J.M., Douglas S., Goodin D.S., Graves J., Green A.J., Okuda D.T., Pelletier D., von Büdingen, C., Zamvil S.S., Agrawal A., Caillier S., Ciocca C., Gomez R., Kanner R., Lincoln R., Lizee A., Qualley P., Santaniello A., Suleiman L., Bucci M., Panara V., Papinutto N., Stern W.A., Zhu A.H., Cutter G.R., Sergio Baranzini S., Henry R.G., y Hauser, S.L. (2016). “Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era”. *Ann Neurol*, 80(4), pp. 499–510.

Cutter G.R., Baier M.L., Rudick R.A., Cookfair D.L., Fischer J.S., Petkau J., Syndulko K., Weinshenker B.G., Antel J.P., Confavreux C., Ellison G.W., Lublin F., Miller A.E., Rao S.M., Reingold S., Thompson A. y Willoughby E. (1999). “Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure”. *Brain*, 122, pp. 871–882.

Dantzer R. (2009). “Cytokine, Sickness Behavior, and Depression”. *Immunol Allergy Clin North Am*, 29(2), pp. 247–264.

Debouverie M., Pittion-Vouyouvitch S., Brissart H. y Guillemin F. (2008). “Physical dimension of fatigue correlated with disability change over time in patients with multiple sclerosis”. *J Neurol*, 255(5), pp. 633-636.

Dhaeze T., Peelen E., Hombrouck A., Peeters L., Van Wijmeersch B., Lemkens N., Lemkens P., Somers V., Lucas S., Broux B., Stinissen P y Hellings N. (2015). “Circulation folicular regulatory T Cells are defective in multiple sclerosis”. *J Immunol*, 195, pp. 832-840.

Diamond B.J., Johnson S.K., Kaufman M. y Graves L. (2008). “Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis”. *Arch Clin Neuropsychol*, 23(2):189-199.

DiGiuseppe G., Blair M. y Morrow S.A. (2018). “Prevalence of Cognitive Impairment in Newly Diagnosed Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis”. *Int J MS Care*, 20, pp. 153-157.

Disanto G., Zecca C., MacLachlan S., Sacco R., Handunnetthi L., Meier U.C., Simpson A., McDonald L., Rossi A., Benkert P., Kuhle J., Ramagopalan S.V. y Gobbi C. (2018). “Prodromal symptoms of multiple sclerosis in primary care”. *Ann Neurol*, 83(6), pp. 1162-1173.

Ehling R., Bsteh G., Di Pauli F., Hegen H., Auer M., Obermair K., Wagner M., Deisenhammer F., Reindl M. y Berger T. (2016). “Rethinking the importance of paroxysmal and unusual symptoms as first clinical manifestation of multiple sclerosis: They do matter”. *Mult Scler Rel Disord*, 9, pp. 150–154.

Engström M., Flensner G., Landtblom A.M., Ek A.C. y Karlsson T. (2013). “Thalamo-striato-cortical determinants to fatigue in multiple sclerosis”. *Brain Behav*, 3(6), pp. 715-728.

Eriksson, M., Ben-Menachem E. y Andersen, O. (2002). “Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis”. *Mult. Scler.* 8, pp. 495–499.

Fenu G., Lorefice L., Arru M., Sechi V., Loi L., Contu F., Cabras F., Coghe G., Frau J., Fronza M., Sbrescia G., Lai V., Boi M., Mallus S., Murru S., Porcu A., Barracciu M.A., Marroso M.G. y Cocco E. (2018a). “Cognition in multiple sclerosis: Between cognitive reserve and brain volumen”. *J Neurol Sci*, 386, pp. 19-22.

Fenu G., Arru M2. Lorefice L., Frau J., Coghe G., Fronza M., Loi L., Barracciu M.A., Marrosu M.G. y Cocco E. (2018b). “Does focal inflammation have an impact on cognition in multiple sclerosis? An MRI study”. *Mult Scler Relat Disord*, 23, pp. 83-87.

Fernández O., Fernández V.E. y Guerrero M. (2011). *Esclerosis Múltiple. Salerno: Momento Medico*.

Fernández O., Fernández V., Guerrero M., León A., López-Madrona J., Alonso A., Bustamante R., Tamayo J.A., Romero F., Bravo M., Luque G., García L., Sanchís G., San Román C., Romero M., Papais-Alvarenga M., de Ramón E. (2012). “Multiple sclerosis prevalence in Malaga Southern Spain estimated by capture-recapture method”. *Mult Scler*, 18, pp. 372 - 376.

Fernández O, Calleja-Hernández M.A, Meca-Lallana J, Oreja-Guevara C, Polanco A y Pérez-Alcántara F (2017): “Estimate of the cost of multiple sclerosis in Spain by literature review”, *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 17(4), pp. 321-333.

Finke C., Schlichting J., Papazoglou S., Scheel M., Freing A., Soemmer C., Pech L.M., Pajkert A., Pfüller C., Wuerfel J.T., Ploner C.J., Paul F. y Brandt A.U. (2014). “Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue”, *Mult. Scler*, 21, pp. 925–934.

Flachenecker P., Kümpfel T., Kallmann B., Gottschalk M., Grauer O., Rieckmann P., Trenkwalder C. y Toyka K.V. (2002). “Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters”. *Mult Scler*, 8(6), pp. 523-526.

Flensner G., Landtblom A.M., Söderhamn O. y Ek A.C. (2013). “Work capacity and health-related quality of life among individuals with multiple sclerosis reduced by fatigue: a cross-sectional study”. *BMC Public Health*, 13, 224.

Fox E., Edwards K., Burch G., Wynn D.R., LaGanke C., Crayton H., Hunter S.F., Huffman C., Kim E., Pestreich L., McCague K. y Barbato L.; EPOC study investigators. (2014). “Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis”. *Mult Scler Relat Disord*, 3(5), pp. 607-619.

Friedman J.H, Brown R.G, Comella C, Garber C.E, Krupp L.B, Lou J.S, Marsh L, Nail L, Shulman L y Taylor C.B; Working Group on Fatigue in Parkinson's Disease (2007): “Fatigue in Parkinson's disease: a review”, *Mov. Disord*, 22, pp. 297–308.

Garg H., Bush S. y Gappmaier E. (2016). “Associations Between Fatigue and Disability, Functional Mobility, Depression, and Quality of Life in People with Multiple Sclerosis”. *Int J MS Care*, 18(2), pp. 71-77.

Gavrilov Y.V., Shkilnyuk G.G., Valko P.O., Stolyarov I.D., Ivashkova E.V., Ilves A.G., Nikiforova I.G., Shchelkova O.Y., Vasserman L.I., Vais E.E. y Valko Y. (2018). “Validation of the Russian version of the Fatigue Impact Scale and Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis patients”. *Acta Neurol Scand*, 138(5), pp. 408-416.

Giovannoni G., Bermelb R., Phillipsc T y Rudick R. (2018). “A brief history of NEDA”. *Mult Scler Relat Disord*, 20, pp. 228-230.

Gobbi C., Rocca M.A., Riccitelli G., Pagani E., Messina R., Preziosa P., Colombo B., Rodegher M., Falini A., Comi G. y Filippi M. (2014). “Influence of the topography of brain damage on depression and fatigue in patients with multiple sclerosis”. *Mult Scler*, 20(2), pp. 192-201.

Golan D., Doniger G.M., Wissemann K., Zarif M., Bumstead B., Buhse M., Fafard L., Lavi I., Wilken J. y Gudesblatt M. (2018). “The impact of subjective cognitive fatigue and depression on cognitive function in patients with multiple sclerosis”, *Mult Scler*, 24(2), pp. 196-204.

Goldman Consensus Group. (2005). “The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis”. *Mult Scler*, 11(3), pp. 328-37.

Gonsette R.E. (2012). “Self-tolerance in multiple sclerosis”. *Acta Neurol Belg*, 112, pp. 133-140.

Goodin D.S., Ebers G.C., Cutter G., Cook S.D., O'Donnell T., Reder A.T., Kremenchutzky M., Oger J., Rametta M., Beckmann K. y Knappertz V. (2012). “Cause of death in MS: long-term follow-up of a randomised cohort, 21 years after the start of the pivotal IFN $\beta$ -1b study”, *BMJ Open*, 2, e001972.

Greeke E.E., Chua A.S., Healy B.C., Rintell D.J., Chitnis T. y Glanz B.I. (2017). “Depression and fatigue in patients with multiple sclerosis”. *J Neurol Sci*, 380, pp. 236-241.

Green R., Cutter G., Friendly M. y Kister I. (2017). “Which symptoms contribute the most to patients' perception of health in multiple sclerosis?”. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 3(3).

Gross C.C., Schulte-Mecklenbeck A., Wiendl H., Marcenaro E., Kerlero de Rosbo N., Uccelli A. y Laroni A. (2016). “Regulatory Functions of Natural Killer Cells in Multiple Sclerosis”. *Front Immunol*, 7, 606.

Guimaraes J. y Sá M.J. (2012). “Cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis”. *Front neurol*, 3, 74.

Haas J., Hug A., Viehöver A., Fritzsching B., Falk C.S., Filser A., Vetter T., Milkova L., Korporal M., Fritz B., Storch-Hagenlocher B., Krammer P.H., Suri-Payer E. y Wildemann B. (2005). “Reduced suppressive effect of CD4+CD25high regulatory T cells on the T cell immune response against myelin oligodendrocyte glycoprotein in patients with multiple sclerosis”. *Eur J Immunol*, 35(11), pp. 3343-3352.

Hadjimichael O., Vollmer T. y Oleen-Burkey M-K. (2008). “Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey”. *Health and Quality of Life Outcomes*, 6, 100.

Hankem K., Eling P. y Hildebrandt H. (2014). “The representation of inflammatory signals in the brain - a model for subjective fatigue in multiple sclerosis”. *Front Neurol*, 5, 264.

Hawkins S.A. y McDonnell G.V.J. (1999). “Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors”, *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67, pp. 148-152.

Healy B.C., Ali E.N., Guttmann C.R., Chitnis T., Glanz B.I., Buckle G., Houtchens M., Stazzone L., Moodie J., Berger A.M., Duan Y., Bakshi R., Khouri S., Weiner H. y Ascherio A. (2009). “Smoking and disease progression in multiple sclerosis”. *Arch Neurol*, 66(7), pp. 858-64.

Healy B.C., Degano I.R., Schreck A., Rintell D., Weiner H., Chitnis T. y Glanz B.I. (2012). “The impact of a recent relapse on patient-reported outcomes in subjects with multiple sclerosis”, *Qual. Life Res*, 21, pp. 1677-1684.

Heesen C., Nawrath L., Reich C., Bauer N., Schulz K.H. y Gold S.M. (2006). “Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour?”. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77(1), pp. 34-39.

Heesen C., Schulz K.H., Fiehler J., Von der Mark U., Otte C., Jung R., Poettgen J., Krieger T. y Gold S.M. (2010). “Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis”. *Brain Behav Immun*, 24(7), pp. 1148-1155.

Hernández M.A. (2002). “Epidemiology of multiple sclerosis in the Canary Islands (Spain): a study on the island of La Palma”. *J Neurol*, 249(10), pp. 1378-1381.

Heydarpour P., Manouchehrinia A., Beiki O., Mousavi S.E., Abdolalizadeh A., Lakeh M.M. y Sahraian M.A. (2018). “Smoking and worsening disability in multiple sclerosis: A meta-analysis”. *Acta Neurol Scand*, 138(1), pp. 62-69.

Huibregts S.C., Kalkers N.F., de Sonneville L.M., de Groot V., Reuling I.E. y Polman C.H. (2004). “Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS”. *Neurology*, 63(2), pp. 335-339.

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, et al., (2013). “Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis”. *Nat Genet*, 45, pp. 1353 – 1360.

Inusah S., Sormani M.P., Cofield S.S., Aban I.B., Musani S.K., Srinivasasainagendra V. y Cutter G.R. (2010). “Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis”. *Mult Scler*, 16, pp. 1414–1421.

Johansson S., Ytterberg C., Hillert J., Holmqvist W. y von Koch L. (2008). “A longitudinal study of variations in and predictors of fatigue in multiple sclerosis”. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, pp. 454–457.

Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, Trojano M, Duquette P, Izquierdo G et al, on behalf of the MSBase Study Group. (2014). “Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis”. *Mult Scler*, 20(11), pp. 1511–1522.

Kallaur A.P., Oliveira S.R., Colado Simão A.N., Delicato de Almeida E.R., Kaminami Morimoto H., Lopes J., de Carvalho Jennings Pereira W.L., Marques Andrade R., Muliterno Pelegrino L., Donizete Borelli S., Kaimen-Maciel D.R. y Reiche E.M. (2013). “Cytokine profile in relapsing-remitting multiple sclerosis patients and the association between progression and activity of the disease”. *Mol Med Rep*, 7(3), pp. 1010-1020.

Kallaur A.P., Oliveira S.R., Simão A.N.C., Alfieri D.F., Flauzino T., Lopes J., de Carvalho Jennings Pereira W.L., de Meleck Proença C., Borelli S.D., Kaimen-Maciel D.R., Maes M. y Reiche E.M.V. (2017). “Cytokine Profile in Patients with Progressive Multiple Sclerosis and Its Association with Disease Progression and Disability”. *Mol Neurobiol*, 54(4), pp. 2950-2960.

Kaur G., Trowsdale J. y Fugger L. (2013). “Natural killer cells and their receptors in multiple sclerosis”. *Brain*, 136(Pt 9), pp. 2657-2676.

Kingwell E., van der Kop M., Zhao Y., Shirani A., Zhu F., Oger J. y Tremlett H. (2012). “Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada”. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83(1), pp. 61-66.

Kingwell E, Marriott J.J, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow S.A, Fisk J.D, Evans C, Béland S.G, Kulaga S, Dykeman J, Wolfson C, Koch M.W y Marrie R.A (2013): “Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review” *BMC Neurology*, 13(128).

Kinsinger S.W., Lattie E. y Mohr D.C. (2010). “Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis”. *Neuropsychology*, 24(5), pp. 573-580.

Kluger B.M., Krupp L.B. y Enoka R.M. (2013). “Fatigue and fatigability in neurologic illnesses”. *Proposal for a unified taxonomy*. *Neurology*, 80, pp. 409-416.

Koch M., Uyttenboogaart M., van Harten A., Heerings M. y De Keyser J. (2008). “Fatigue, depression and progression in multiple sclerosis”. *Mult Scler*, 14(6), pp. 815-822.

Koch M., Kingwell E., Rieckmann P. y Tremlett H. (2010). “The natural history of secondary progressive multiple sclerosis”. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81(9), pp. 1039-43.

Kos D., Kerckhofs E., Carrea I., Verza R., Ramos M. y Jansa J. (2005). “Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries”. *Mult Scler*, 11(1), pp. 76-80.

Kremenchutzky M., Rice G.P., Baskerville J., Wingerchuk D.M. y Ebers G.C. (2006). “The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease”. *Brain*, 129(Pt 3), pp. 584-594.

Kroencke D.C., Lynch S.G. y Denney D.R. (2000). “Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern”. *Mult Scler*, 6(2), pp. 131-136.

Krupp L.B., Alvarez L.A., LaRocca N.G. y Scheinberg L.C. (1988a). “Fatigue in multiple sclerosis”, *Arch. Neurol*, 45(4), pp. 435-437.

Krupp L.B., La Rocca N.G., Muir-Nash J. y Steinberg A.D. (1988b). “Fatigue severity scale”, *Neurology*, 38, pp. 99-100.

Krupp L.B., LaRocca N.G., Muir-Nash J. y Steinberg A.D. (1989). “The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus”. *Arch Neurol*, 46(10), pp. 1121-1123.

Kuhle J., Disanto G., Dobson R., Adiutori R., Bianchi L., Topping J., Bestwick J.P., Meier U.C., Marta M., Dalla Costa G., Runia T., Evdoshenko E., Lazareva N., Thouvenot E., Iaffaldano P., Direnzo V., Khademi M., Piehl F., Comabella M., Sombekke M., Killestein J., Hegen H., Rauch S., D'Alfonso S., Alvarez-Cermeño J.C., Kleinová P., Horáková D., Roesler R., Lauda F., Llufriu S., Avsar T., Uygunoglu U., Altintas A., Saip S., Menge T., Rajda C., Bergamaschi R., Moll N., Khalil M., Marignier R., Dujmovic I., Larsson H., Malmstrom C., Scarpini E., Fenoglio C., Wergeland S., Laroni A., Annibali V., Romano S., Martínez A.D., Carra A., Salvetti M., Uccelli A., Torkildsen Ø., Myhr K.M., Galimberti D., Rejdak K., Lycke J., Frederiksen J.L., Drulovic J., Confavreux C., Brassat D., Enzinger C., Fuchs S., Bosca I., Pelletier J., Picard C., Colombo E., Franciotta D., Derfuss T., Lindberg R., Yaldizli Ö., Vécsei L., Kieseier B.C., Hartung H.P., Villoslada P., Siva A., Saiz A., Tumani H., Havrdová E., Villar L.M., Leone M., Barizzone N., Deisenhammer F., Teunissen C., Montalban X., Tintoré M., Olsson T., Trojano M., Lehmann S., Castelnovo G., Lapin S., Hintzen R., Kappos L., Furlan R., Martinelli V., Comi G., Ramagopalan S.V. y Giovannoni G. (2015). “Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study”. *Mult Scler*, 21(8), pp. 1013-1024

Kurtzke J.F. (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)". *Neurology*, 33(11), pp. 1444-1452.

Langdon D.W., Amato M.P., Boringa J., Brochet B., Foley F., Fredrikson S., Hämäläinen P., Hartung H.P., Krupp L., Penner I.K., Reder A.T. y Benedict R.H. (2012). "Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)". *Mult Scler*, 18(6):891-898.

Larson R.D. (2013). "Psychometric Properties of the Modified Fatigue Impact Scale". *Int J MS Care*, 15, pp. 15–20.

Lassmann H. (2003). "Axonal injury in multiple sclerosis". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, pp. 695–697.

Leray E., Yaouanq J., Le Page E., Coustans M., Laplaud D., Oger J. y Edan G. (2010). "Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis", *Brain*, 133, pp. 1900–1913.

Lerdal A., Celius E.G., Krupp L. y Dahl A.A. (2007). "A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis". *Eur J Neurol*, 14(12), pp. 1338-1343.

Lorscheider J., Buzzard K., Jokubaitis V., Spelman T., Havrdova E., Horakova D. et al.; MSBase Study Group. (2016). "Defining secondary progressive multiple sclerosis". *Brain*, 139(Pt 9), pp. 2395-2405.

Loy B.D., Taylor R.L., Fling B.W. y Horak F.B. (2017). "Relationship between perceived fatigue and performance fatigability in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis". *J Psychosom Res*, 100, pp. 1-7.

Lublin F.D. y Reingold S.C. (1996). "Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis", *Neurology*, 46, pp. 907–911.

Lublin F.D. (2012). "Disease activity free status in MS". *Mult Scler Rel Disord*, 1, 6-7.

Lublin F.D. (2014). "New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification", *Eur Neurol*, 72(suppl 1), pp. 1-5.

Lucchinetti C., Brück W., Parisi J., Scheithauer B., Rodriguez M. y Lassmann H. (2000). "Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination". *Ann Neurol*, 47(6), pp. 707-717.

Lunde H.M.B., Assmus J., Myhr K-M., Bo L. y Grytten N. (2017). "Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88, pp. 621–625.

Maglizzi R., Howell O., Vora A., Serafini B., Nicholas R., Puopolo M., Reynolds R. y Aloisi F. (2007). "Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology". *Brain*, 130(Pt 4), pp. 1089-1104.

Malekzadeh A., Van de Geer-Peeters W., De Groot V., Teunissen C.E. y Beckerman H.; TREFAMS-ACE Study Group. (2015). "Fatigue in patients with multiple sclerosis: is it related to pro- and anti-inflammatory cytokines?". *Dis Markers* ,2015, 758314.

Manceau P., Latarche C., Pittion S., Edan G., de Sèze J., Massart C. y Debouverie M. (2014). “Neutralizing antibodies and fatigue as predictors of low response to interferon-beta treatment in patients with multiple sclerosis”. *BMC Neurol*, 14, 215.

Manouchehrinia A., Tench C.R., Maxted J., Bibani R.H., Britton J. y Constantinescu C.S. (2013). “Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study”. *Brain*, 136(Pt 7), pp. 2298-2304.

Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR y Constantinescu C (2016): “Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios”, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87, pp. 324-331.

Manterola C. y Otzen T. (2014). “Estudios Observacionales. Los Diseños Utilizados con Mayor Frecuencia en Investigación Clínica”. *Int. J. Morphol*, 32(2), pp. 634-645.

Marrie R.A., Horwitz R., Cutter G., Tyry T., Campagnolo D. y Vollmer T. (2009). “The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated”. *Mult Scler*, 15(3), pp. 385-392.

Martins T.B., Rose J.W., Jaskowski T.D., Wilson A.R., Husebye D., Seraj H.S. y Hill H.R. (2011). “Analysis of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine serum concentrations in patients with multiple sclerosis by using a multiplexed immunoassay”. *Am J Clin Pathol*, 136(5), pp. 696-704.

Masingue M., Debs R., Maillart E., Delvaux V., Lubetzki C., Vidal J.S. y Papeix C. (2017). “Fatigue evaluation in fingolimod treated patients: An observational study”. *Mult Scler Relat Disord*, 14, pp. 8-11.

Mattioli F., Stampatori C., Bellomi F., Scarpazza C. y Capra R. (2015). “Natalizumab Significantly Improves Cognitive Impairment over Three Years in MS: Pattern of Disability Progression and Preliminary MRI Findings”. *PLoS One*, 10(7), e0131803.

Mäurer M., Comi G., Freedman M.S., Kappos L., Olsson T.P., Wolinsky J.S., Miller A.E., Dive-Pouletty C., Bozzi S. y O’Connor P.W. (2016). “Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life – A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies”, *Mult Scler and Related Disorders*, 7, pp. 36-40.

Meca-Lallana J., Hernández L., Caminero A.B., Girón J.M., Cano-Orgaz A., Carcelén-Gadea M., Muñoz D., Durán-Ferreras E., Martín-Hernández J. y Sánchez-de la Rosa R.; FATIGA Study Group. (2016). “Fatigue Improvement after Switching Multiple Sclerosis Treatment from Interferon-β to Glatiramer Acetate in Clinical Practice”. *Eur Neurol*, 76(1-2), pp. 40-47.

Metz L.M., Patten S.B., Archibald C.J., Bakker J.I., Harris C.J., Patry D.G., Bell R.B., Yeung M., Murphy W.F., Stoian C.A., Billesberger K., Tillotson L., Peters S. y McGowan D. (2004). “The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue”. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(7), pp. 1045-1047.

Meyer-Moock S., Feng Y.S., Maeurer M., Dippel F.W. y Kohlmann T. (2014). “Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis”. *BMC Neurology*, 14, 58.

Mills R.J., Young C.A., Pallant J.F. y Tennant A. (2010). “Development of a patient reported outcome scale for fatigue in multiple sclerosis: The Neurological Fatigue Index (NFI-MS)”. *Health Qual Life Outcomes*, 8, 22

Modrego P.J. y Pina M.A. (2003). "Trends in prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bajo Aragón. Spain". *J Neurol Sci*, 216, pp. 89 - 93.

Morrison J.D. y Stuifbergen A.K. (2016). "Predictors of Fatigue Impact in Persons With Long-Standing Multiple Sclerosis". *J Neurosci Nurs*, 48(3), pp. 143-150.

Morrow S.A., Weinstock-Guttman B., Munschauer F.E., Hojnacki D. y Benedict R.H.B. (2009). "Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-sectional and longitudinal analysis". *Mult Scler*, 15, pp. 998-1005.

Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. (1998). *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis*. Washington DC: Paralyzed Veterans of America

Multiple Sclerosis International Federation. (2013). "Atlas of MS 2013, mapping multiple sclerosis around the world", United Kingdom.

Nickerson M., Cofield S.S., Tyry T., Salter A.R., Cutter G.R. y Marrie R.A. (2015). "Impact of multiple sclerosis relapse: The NARCOMS participant perspective", *Mult Scler and Related Disorders*, 4, pp. 234-240.

Niino M., Mifune N., Kohriyama T., Mori M., Ohashi T., Kawachi I., Shimizu Y., Fukaura H., Nakashima I., Kusunoki S., Miyamoto K., Yoshida K., Kanda T., Nomura K., Yamamura T., Yoshii F., Kira J., Nakane S., Yokoyama K., Matsui M., Miyazaki Y. y Kikuchi S. (2014). "Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis".

Nixon R., Bergvall N., Tomic D., Sfikas N., Cutter G. y Giovannoni G. (2014). "No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for the Treatment of Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis" *Adv Ther*, 31, pp. 1134–1154.

Novotna M., Paz Soldán M.M., Abou Zeid N., Kale N., Tutuncu M., Crusan D.J., Atkinson E.J., Siva A., Keegan B.M., Pirko I., Pittock S.J., Lucchinetti C.F., Noseworthy J.H., Weinshenker B.G., Rodriguez M. y Kantarci O.H. (2015). "Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis". *Neurology*, 85(8), pp. 722-729.

O'Rourke K.E. y Hutchinson M. (2005). "Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns". *Mult Scler*, 11(1), pp. 46-50.

Pakpoor J., Disanto G., Gerber J.E., Dobson R., Meier U.C., Giovannoni G. y Ramagopalan S.V. (2012). "The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis". *Multiple Sclerosis Journal*, 19(2), pp. 162–166.

Parks N.E., Pittock S.J., Mandrekar J., Kantarci O.H., MD, Claudia F. Lucchinetti C.F., MD, Brian G. Weinshenker B.G., Keegan M., Tobin O., Tillema J-M., Toledo M. y Flanagan E.P. (2018). "Population-based study of "no evident disease activity" in MS". *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 5(6), e495.

Parmenter B.A., Denney D.R. y Lynch S.G. (2003). "The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue". *Mult Scler*, 9(2), pp. 111-118.

Patrick E., Christodoulou C. y Krupp L.B.; New York State MS Consortium. (2009). "Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis". *Mult Scler*, 15(2), pp. 258-261.

Patti F. (2009). "Cognitive impairment in multiple sclerosis". *Mult Scler*, 15, pp. 2-8.

Pérez-Cerdá F, Sánchez-Gómez M.A. y Matute C. (2016). “The link of inflammation and neurodegeneration in progressive multiple sclerosis”. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*, 1, 9.

Perrin Ross A., Williamson A., Smrcka J., Flemming Tracy T., Saunders C., Easterling C., Niewoehner J. y Mutschler N. (2013). “Assessing relapse in multiple sclerosis questionnaire: results of a pilot study”. *Mult Scler Int*, 2013, 470476.

Pierrot-Deseilligny C. y Souberbielle J.C. (2010). “Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis?”. *Brain*, 133(Pt 7), pp. 1869-1888.

Pittion-Vouyovitch S., Debouverie M., Guillemin F., Vandenbergh N., Anxionnat R. y Vespiagnani H. (2006). “Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life”. *J Neurol Sci*, 243(1-2), pp. 39-45.

Planche V., Moisset X., Morello R., Dumont E., Gibelin M., Charré-Morin J., Saubusse A., Mondou A., Reuter F., Defer G., Pelletier J., Brochet B. y Clavelou P. (2017). “Improvement of quality of life and its relationship with neuropsychiatric outcomes in patients with multiple sclerosis starting treatment with natalizumab: A 3-year follow-up multicentric study”. *J Neurol Sci*, 382, pp. 148-154.

Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A., Filippi M., Fujihara K., Havrdova E., Hutchinson M., Kappos L., Lublin F.D., Montalban X., O'Connor P., Sandberg-Wollheim M., Thompson A.J., Waubant E., Weinshenker B. y Wolinsky J.S. (2011). “Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria”. *Ann Neurol*, 69(2), pp. 292-302.

Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L., McDonald W.I., Davis F.A., Ebers G.C., Johnson K.P., Sibley W.A., Silberberg D.H. y Tourtellotte W.W (1983): “New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols”, *Ann Neurol*, 13, pp. 227-231.

Probstel A.K., Sanderson N. y Derfuss T. (2015). “B Cells and Autoantibodies in Multiple Sclerosis”. *Int. J. Mol. Sci.*, 16, pp. 16576-16592.

Ramos-Brieva, J.C. y Cordero A. (1986). “Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión”, *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*, 14, pp. 324-334.

Ramsaransing G.S. y De Keyser J. (2006). “Benign course in multiple sclerosis: a review”, *Acta Neurol Scand*, 113, pp. 359–369.

Rao S.M., Leo G.J., Bernardin L. y Unverzagt F. (1991). “Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I: frequency, patterns, and prediction”, *Neurology*, 41, pp. 685–691.

Rocca M.A., Amato M.P., De Stefano N., Enzinger C., Geurts J.J., Penner I.K., Rovira A., Sumowski J.F., Valsasina P. y Filippi M.; MAGNIMS Study Group. (2015). “Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis”. *Lancet Neurol*, 14(3), pp. 302-317.

Rodríguez-Antigüedad Zarrazan A., Mendibe Bilbao M., Llarena González C. y Audicana C. (2014). “Mortality and cause of death in multiple sclerosis: findings from a prospective population-based cohort in Bizkaia, Basque Country, Spain”, *Neuroepidemiology*, 42, pp. 219–225.

Rosti-Otajärvi E., Hämäläinen P., Wiksten A., Hakkarainen T. y Ruutiainen J. (2017). “Validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Finnish multiple sclerosis patients”. *Brain Behav*, 7(7), e00743.

Rotstein D.L., Healy B.C., Malik, M.T., Chitnis T. y Weiner H.L. (2015). “Evaluation of No Evidence of Disease Activity in a 7-Year Longitudinal Multiple Sclerosis Cohort”, *JAMA Neurol*, 72(2), pp. 152-158.

Roxburgh R.H., Seaman S.R., Masterman T., Hensiek A.E., Sawcer S.J., Vukusic S. et al. (2005). “Multiple Sclerosis Severity Score: Using disability and disease duration to rate disease severity” *Neurology*, 64(7), pp. 1144–1151.

Runia T.F., Jafari N., Siepman D.A. y Hintzen R.Q. (2015). “Fatigue at time of CIS is an independent predictor of a subsequent diagnosis of multiple sclerosis”. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86(5), pp. 543-546.

Sander C., Eling P., Hanken K., Klein J., Kastrup A. y Hildebrandt H. (2016). “The Impact of MS-Related Cognitive Fatigue on Future Brain Parenchymal Loss and Relapse: A 17-Month Follow-up Study”. *Front Neurol*, 7, 155.

Sayao AL, Devonshire V y Tremlett H (2007): “Longitudinal follow-up of “benign” multiple sclerosis at 20 years”, *Neurology*, 68, pp. 496–500.

Scalfari A., Neuhaus A., Degenhardt A., Rice G.P., Muraro P.A., Daumer M. y Ebers G. (2010). “The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability”, *Brain*, 133, pp. 1914–1929.

Scalfari A., Neuhaus A., Daumer M., Deluca G.C., Muraro P.A. y Ebers G.C. (2013a). “Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis”. *JAMA Neurol*, 70(2), pp. 214-222.

Scalfari A., Knappertz V., Cutter G., Goodin D., Ashton R. y Ebers G. (2013b). “Mortality in patients with multiple sclerosis”, *Neurology*, 81, pp. 184–192.

Scalfari A., Neuhaus A., Daumer M., Muraro P.A. y Ebers G.C. (2014). “Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis”. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85, pp. 67–75.

Schmidt H., Williamson D. y Ashley-Koch A. (2007). “HLA-DR15 haplotype and multiple sclerosis: a HuGE review”. *Am J Epidemiol*, 165(10), pp. 1097-1109.

Sepulcre J., Vanotti S., Hernández R., Sandoval G., Cáceres F., Garcea O. y Villoslada P. (2006). “Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery- Neuropsychology test”. *Mult Scler*, 12, pp. 187-195.

Shahi S.K., Freedman S.N. y Mangalam A.K. (2017). “Gut microbiome in multiple sclerosis: The players involved and the roles they play”. *Gut Microbes*, 8(6), pp. 607-615.

Sharrack B. y Hughes R.A.C. (1996). “Clinical scales for multiple sclerosis”. *J Neurol Sciences*, 135, pp. 1-9.

Siebert R.J. y Abernethy D.A. (2005). “Depression in multiple sclerosis: a review”. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(4), pp. 469-475.

Signori A., Gallo F., Bovis F., Di Tullio N., Maietta I. y Sormani M.P. (2016). "Long-term impact of interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis". *Mult Scler Relat Disord*, 6, pp. 57-63.

Singh A.V., Khare M., Gade W.N. y Zamboni P. (2012). "Theranostic implications of nanotechnology in multiple sclerosis: a future perspective". *Autoimmune Dis*, 2012, 160830.

Sintzel M.B., Rametta M. y Reder A.T. (2018). "Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review". *Neurol Ther*, 7(1), pp. 59-85.

Stern, Y. (2002). "What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept". *J Int Neuropsychol Soc*, 8, pp. 448-460.

Stewart T.M., Zung Vu Tran P.A-C., Bowling A. (2007). "Factores related to fatigue in multiple sclerosis". *Int J MS Care*, 9, pp. 29-34.

Strober L., Englert J., Munschauer F., Weinstock-Guttman B., Rao S. y Benedict R.H. (2009). "Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS". *Mult Scler*, 15(9), pp. 1077-1084.

Summers M., Swanton J., Fernando K., Dalton C., Miller D.H., Cipolotti L. y Ron M.A. (2008). "Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(8), pp. 955-958.

Sumowski J.F., Rocca M.A., Leavitt V.M., Dackovic J., Mesaros S., Drulovic J., DeLuca J. y Filippi M. (2014). "Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS", *Neurology*, 82(20), 1776-1783.

Sumowski J.F., Benedict R., Enzinger C., Filippi M., Geurts J.J., Hamalainen P., Hulst H., Inglese M., Leavitt V.M., Rocca M.A., Rostì-Otajarvi E.M. y Rao S. (2018). "Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future". *Neurology*, 90(6), pp. 278-288.

Sundgren M., Piehl F., Wahlin Å. y Brismar T. (2016). "Cognitive function did not improve after initiation of natalizumab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. A prospective one-year dual control group study". *Mult Scler Relat Disord*, 10, pp. 36-43.

Svenningsson A., Falk E., Celius E.G., Fuchs S., Schreiber K., Berkö S., Sun J., Penner I.K.; Tynergy Trial Investigators. (2013). "Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. Results from the TYNERGY trial; a study in the real life setting". *PLoS One*, 8(3).

Tartaglia M.C., Narayanan S., Francis S.J., Santos A.C., De Stefano N., Lapierre Y. y Arnold D.L. (2004). "The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis". *Arch Neurol*, 61(2), pp. 201-207.

Tedeschi G., Dinacci D., Lavorgna L., Prinster A., Savettieri G., Quattrone A., Livrea P., Messina C., Reggio A., Servillo G., Bresciamorra V., Orefice G., Paciello M., Brunetti A., Paolillo A., Coniglio G., Bonavita S., Di Costanzo A., Bellacosa A., Valentino P., Quarantelli M., Patti F., Salemi G., Cammarata E., Simone I., Salvatore M., Bonavita V. y Alfano B. (2007). "Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability". *J Neurol Sci*, 263(1-2), pp. 15-9.

Téllez N., Río J., Tintoré M., Nos C., Galán I. y Montalbán X. (2005). “Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS?”. *Mult Scler*, 11(2), pp. 198-202.

Téllez N., Río J., Tintoré M., Nos C., Galán I. y Montalbán X. (2006). “Fatigue in multiple sclerosis persists over time. A longitudinal study”, *J Neurol*, 253, pp. 1466-1470.

Thacker E.L., Mirzaei F. y Ascherio A. (2006). “Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis”. *Ann Neurol*, 59(3), pp. 499-503.

Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetze T., Comi G., Correale J., Fazekas F., Filippi M., Freedman M.S., Fujihara K., Galetta S.L., Hartung H.P., Kappos L., Lublin F.D., Marrie R.A., Miller A.E., Miller D.H., Montalban X., Mowry E.M., Sorensen P.S., Tintoré M., Traboulsee A.L., Trojano M., Uitdehaag B.M.J., Vukusic S., Waubant E., Weinshenker B.G., Reingold S.C. y Cohen J.A. (2018). “Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria”. *Lancet Neurol*, 17(2), pp. 162-173.

Tintoré M., Rovira A., Río J., Otero-Romero S., Arrambide G., Tur C., Comabella M., Nos C., Arévalo M.J., Negrotto L., Galán I., Vidal-Jordana A., Castillo J., Palabra F., Simón E., Mitjana R., Auger C., Sastre-Garriga J. y Montalban X. (2015). “Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis”. *Brain*, 138, pp. 1863–1874.

Tremlett H. y Devonshire V. (2006). “Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome?”. *Neurology*, 67(6), pp. 954-959.

Tremlett H., Zhao Y. y Devonshire V. (2008). “Natural history of secondary progressive multiple sclerosis”. *Mult Scler*, 14, pp. 314—324.

Tremlett H., Zhao Y., Devonshire V. y UBC Neurologists. (2009). “Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities”. *J Neurol*, 256, pp. 374–381.

Tremlett H., Zhao Y., Rieckmann P. y Hutchinson M. (2010). “New perspectives in the natural history of multiple sclerosis”. *Neurology*, 74 (24), pp. 2004-2015.

Trenova A., Slavov G., Miteva L., Manova1 M. y Stanilova S. (2016). “Immunological aspects of cognitive functioning: highlights in the role of cytokines”. *Trakia Journal of Sciences*, 4, pp 391-397.

Tselis A. (2012). “Epstein-Barr virus cause of multiple sclerosis”. *Curr Opin Rheumatol*, 24(4), pp. 424-428.

Valko P.O., Bassetti C.L., Bloch K.E., Held U. y Baumann C.R. (2008). “Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort”. *Sleep*, 31(11), pp. 1601-1607.

Van der Vuurst de Vries R.M., van den Dorpel J.J.A., Mescheriakova J.Y., Runia T.F., Jafari N., Siepman T.A.M., Rizopoulos D., Steyerberg E.W. y Hintzen R.Q (2018). “Fatigue after a first attack of suspected multiple sclerosis”. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(7), pp. 974–981.

Van Schependom J. y Nagels G. (2017). “Targeting Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis-The Road toward an Imaging-based Biomarker”. *Front Neurosci*, 11, 380.

Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Gottschalk S, Wernecke K.D y Paul F (2013): “Treatment of sleep disorders may improve fatigue in multiple sclerosis”, *Clin Neurol Neurosurg*, 115, pp. 1826–1830.

Veauthier C. y Paul F. (2014). "Sleep disorders in multiple sclerosis and their relationship to fatigue". *Sleep Medicine*, 15, pp. 5-14.

Vercoulen J.H, Hommes O.R, Swanink C.M, Jongen P.J, Fennis J.F, Galama J.M, van der Meer J.W y Bleijenberg G (1996): "The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects", *Arch. Neurol*, 53(7), pp. 642-649.

Viglietta V., Baecher-Allan C., Weiner H.L. y Hafler D.A. (2004). "Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis". *J Exp Med*, 199(7), pp. 971-979.

Vukusic S. y Confavreux C. (2007). "Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators". *Curr Opin in Neurology*, 20, pp. 269-274.

Wilken J., Kane R.L., Sullivan C.L., Gudesblatt M., Lucas S., Fallis R., You X. y Foulds P. (2013). "Changes in Fatigue and Cognition in Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis Treated with Natalizumab: The ENER-G Study". *Int J MS Care*, 15(3):120-128.

Wingerchuk D.M. (2012). "Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression". *Ther Adv Neurol Disord*, 5(1), pp. 13-22.

Wolfe F, Hawley DJ y Wilson K (1996): "The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease", *J Rheumatol*, 23(8), pp. 1407-1417.

Wood B., van der Mei I.A.F., Ponsonby A.L., Pittas F., Quinn S., Dwyer T., Lucas R.M. y Taylor B.V. (2013). "Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis" *Multiple Sclerosis Journal*, 19(2), pp. 217-224.

World Health Organization y Multiple Sclerosis International Federation (2008): "Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008", Thônex.

Yadav S.K., Mindur J.E., Ito K. y Dhib-Jalbut S. (2015). "Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis". *Curr Opin Neurol*, 28(3), pp. 206-219.

Ysraelit M.C., Fiol M.P., Gaitán M.I. y Correale J. (2018). "Quality of Life Assessment in Multiple Sclerosis: Different Perception between Patients and Neurologists". *Front Neurol*, 8, 729.

Ziemssen T., Hoffman J., Apfel R. y Kern S. (2008). "Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis". *Health Qual Life Outcomes*, 6, 67.





## RELACIÓN DE TABLAS

TABLA 5.1. ESCALA DE DISCAPACIDAD AMPLIADA DE KURTZKE. (MODIFICADA DE KURTZKE Y COLS., 1983).....	71
TABLA 6.1. MEDIA Y D.T. DE LA VARIABLE EDAD PARA LA MUESTRA.....	84
TABLA 6.2. EDSS Y MSSS DURANTE EL PERIODO DE SEGUIMIENTO.....	86
TABLA 6.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE ALCANZARON UNA EDSS 4.....	87
TABLA 6.4. RESULTADO DE LOS TEST SEGÚN DS POR DEBAJO DE LO ESPERADO PARA LA POBLACIÓN DE REFERENCIAS. SE EXPRESA EN N (%). .....	90
TABLA 6.5. PACIENTES QUE MANTIENEN NEDA A LO LARGO DEL ESTUDIO.....	92
TABLA 6.6. TABLA DE CONTINGENCIA Y CONTRASTE CHI CUADRADO DE LAS VARIABLES FATIGA CRÓNICA Y SEXO.....	94
TABLA 6.7. MEDIA, D.T. Y MEDIANA DE LA VARIABLE EDAD EN VISITA BASAL POR GRUPOS (FATIGA NO/SI) Y TEST T-STUDENT.....	94
TABLA 6.8. MEDIA Y D.T. DE LA VARIABLE EDAD AL DIAGNÓSTICO POR GRUPOS (FATIGA SI/NO) Y TEST T-STUDENT .....	95
TABLA 6.9. MEDIA Y D.T. DE LA VARIABLE AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD DESDE EL PRIMER SÍNTOMA A LA VISITA BASAL POR GRUPOS (FATIGA NO/SI) Y TEST T-STUDENT.....	95
TABLA 6.10. MEDIA Y D.T. DE LA VARIABLE AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD PREVIOS A LA VISITA BASAL POR GRUPOS (FATIGA NO/SI) Y TEST T-STUDENT.....	95
TABLA 6.11. MEDIA Y D.T. DE LA VARIABLE EDSS BASAL POR GRUPOS (FATIGA NO/SI) Y TEST T-STUDENT.....	96
TABLA 6.12. MEDIA Y D.T. DE LA VARIABLE NÚMERO DE BROTES PREVIOS A LA VISITA BASAL POR GRUPOS (FATIGA SI/NO) Y TEST T-STUDENT.....	96
TABLA 6.13. TABLA DE CONTINGENCIA Y CONTRASTE CHI CUADRADO PARA LAS VARIABLES FATIGA Y DEPRESIÓN EN LA VISITA BASAL.....	96
TABLA 6.14. TABLA DE CONTINGENCIA Y CONTRASTE CHI CUADRADO DE LAS VARIABLES FORMA CLÍNICA DEL BROTE INICIAL Y FATIGA CRÓNICA.....	97
TABLA 6.15. TABLA DE CONTINGENCIA Y CONTRATE CHI CUADRADO DE LAS VARIABLES SÍNTOMA INICIAL Y FATIGA CRÓNICA .....	97
TABLA 6.16. MEDIA Y D.T. DE LA VARIABLE NÚMERO DE BROTES EN EL PERIODO DE OBSERVACIÓN POR GRUPOS (FATIGA NO/SI) Y TEST T-STUDENT.....	98
TABLA 6.17. MEDIA Y D.T. DEL NÚMERO DE BROTES SEGÚN LAS VARIABLES DEPRESIÓN, SEXO Y EDAD EN VISITA BASAL Y TEST T-STUDENT .....	98
TABLA 6.18. MODELO DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE PARA LA VARIABLE DEPENDIENTE: NÚMERO DE BROTES.....	99

TABLA 6.19. MEDIA Y D.T. DE LA VARIABLE EDSS EN LOS AÑOS 2000 Y 2017, POR GRUPOS (FATIGA NO/SI) Y TEST T-STUDENT.....	100
TABLA 6.20. MEDIA Y D.T. DE LA DIFERENCIA DE EDSS FINAL E INICIAL, POR GRUPOS (FATIGA NO/SI) Y TEST T-STUDENT PARA MUESTRAS RELACIONADAS.....	100
TABLA 6.21. MEDIA Y D.T. DE LA VARIABLE EDSS ANUAL, POR GRUPOS (FATIGA NO/SI) Y TEST T-STUDENT.....	102
TABLA 6.22. TABLA DE CONTINGENCIA Y CONTRATE CHI CUADRADO DE LAS VARIABLES EDSS 4 Y FATIGA CRÓNICA.....	103
TABLA 6.23. MEDIA Y D.T. DE LAS VARIABLES TIEMPO TRANSCURRIDO Y EDAD A EDSS 4, POR GRUPOS (FATIGA NO/SI) Y TEST T-STUDENT.....	103
TABLA 6.24. RELACIÓN DE VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS CON LA PROBABILIDAD DE ALCANZAR UN EDSS 4.....	104
TABLA 6.25. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA PARA LA VARIABLE DEPENDIENTE EDSS 4.....	105
TABLA 6.26. REGRESIÓN DE COX PARA LA FUNCIÓN DE SUPERVIVENCIA DEL EVENTO EDSS 4.....	107
TABLA 6.27. MEDIA Y D.T. DE LA VARIABLE MSSS EN LOS AÑOS 2000 Y 2017, POR GRUPOS (FATIGA NO/SI) Y TEST T-STUDENT.....	108
TABLA 6.28. MEDIA Y D.T: DE LA DIFERENCIA DE LA PUNTUACIÓN EN LA MSSS FINAL E INICIAL PARA AMBOS GRUPOS Y TEST T-STUDENT PARA MUESTRAS RELACIONADAS.....	109
TABLA 6.29. MEDIA Y D.T. DE LA VARIABLE MSSS EN LOS AÑOS 2000 Y 2017 SEGÚN SEXO Y TEST T-STUDENT O U DE MANN-WHITNEY*.....	109
TABLA 6.30. MEDIA Y D.T. DE LA VARIABLE MSSS EN LOS AÑOS 2000 Y 2017 SEGÚN LA EDAD EN LA VISITA BASAL Y TEST T-STUDENT.....	110
TABLA 6.31. MEDIA Y D.T. DE LA VARIABLE MSSS EN LOS AÑOS 2000 Y 2017 SEGÚN PRESENCIA DE DEPRESIÓN EN VISITA BASAL Y TEST T-STUDENT.....	110
TABLA 6.32. MODELO DE REGRESIÓN LINEAL MULTIPLE PARA LA VARIABLE DEPENDIENTE MSSS.....	111
TABLA 6.33. TABLA DE CONTINEGENCIA Y CONTRASTE CHI CUADRADO DE LAS VARIABLES: DESARROLLO SP Y FATIGA CRÓNICA.....	112
TABLA 6.34. MEDIA Y D.T. DE LAS VARIABLES TIEMPO TRANSCURRIDO Y EDAD AL DESARROLLO DE SP POR GRUPOS (FATIGA NO/SI) Y TEST T-STUDENT.....	112
TABLA 6.35. TRATAMIENTO ADMINISTRADOS PARA LOS GRUPOS CON Y SIN FATIGA Y TEST T-STUDENT* O CONTRASTE CHI CUADRADO** .....	114
TABLA 6.36. TRATAMIENTOS RETIRADOS SEGÚN MOTICOS PARA LOS GRUPOS (FATIGA NO/SI) Y TEST T-STUDENT .....	115
TABLA 6.37. MEDIA Y D.T. DE LA VARIABLE TME RETIRADOS POR EFECTOS SECUNDARIOS SEGÚN SEXO Y TEST U DE MANN-WHITNEY .....	115
TABLA 6.38. MEDIA Y D.T. DE LA VARIABLE TME RETIRADOS POR EFECTOS SECUNDARIOS SEGÚN EDAD EN VISITA BASAL Y TEST T-STUDENT .....	115
TABLA 6.39. MEDIA Y D.T: DE LA VARIABLE TME RETIRADOS POR EFECTOS SECUNDARIOS SEGÚN DEPRESIÓN EN VISITA BASAL Y TEST T-STUDENT.....	116

TABLA 6.40. MEDIA Y D.T. DE LA VARIABLE TME RETIRADOS POR EFECTOS SECUNDARIOS SEGÚN EDSS EN VISITA BASAL Y TEST U DE MANN-WITHNEY.....	116
TABLA 6.41. MODELO DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE PARA LA VARIABLE DEPENDIENTE TME RETIRADOS POR EFECTOS SECUNDARIOS .....	116
TABLA 6.42. TABLA DE CONTINGENCIA Y CONTRASTE CHI CUADRADO DE LAS VARIABLES NEDA 2º AÑO Y FATIGA CRÓNICA .....	117
TABLA 6.43. TABLA DE CONTINGENCIA Y ESTADÍSTICO EXACTO DE FISHER PARA LAS VARIABLES NEDA AL FINAL DEL ESTUDIO Y FATIGA CRÓNICA.....	117
TABLA 6.44. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA DE LA VARIABLE DEPENDIENTE NEDA A LOS 2 AÑOS .....	118
TABLA 6.45. MODELO DE REGRESIÓN DE COX PARA LA VARIABLE DEPENDIENTE NEDA. ....	120
TABLA 6.46. TABLA DE CONTINGENCIA Y CONTRASTE CHI CUADRADO DE LAS VARIABLES DETERIORO COGNITIVO Y FATIGA CRÓNICA.....	121
TABLA 6.47. CONTRASTE CHI CUADRADO DE LA RELACIÓN DE LOS DIFERENTES TEST PATOLÓGICOS Y FATIGA CRÓNICA .....	121
TABLA 6.48. VARIABLES RELACIONADAS CON EL DESARROLLO DE FORMAS SP Y CONTRASTE CHI CUADRADO* O TEST T-STUDENT** .....	122
TABLA 6.49. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA PARA LA VARIABLE DEPENDIENTE DESARROLLO SP.....	123
TABLA 6.50. MODELO DE REGRESIÓN DE COX PARA EL EVENTO DESARROLLO SP.....	125
TABLA 6.51. TABLA DE CONTINGENCIA Y CONTRASTE CHI CUADRADO DE LAS VARIABLES DESARROLLO SP Y TRATAMIENTO EN VISITA BASAL.....	126
TABLA 6.52. TABLA DE CONTINGENCIA Y CONTRASTE CHI CUADRADO DE LAS VARIABLES DESARROLLO SP Y TRATAMIENTO DURANTE EL PERÍODO.....	126
TABLA 6.53. TABLA DE CONTINGENCIA Y CONTRASTE CHI CUADRADO DE LAS VARIABLES DESARROLLO SP Y ESCALADO A 2 <sup>a</sup> LÍNEA.....	127
TABLA 6.54. MODELO DE REGRESIÓN LGÍSTICA BINARIA PARA LA VARIABLE DEPENDIENTE DESARROLLO SP.....	127



## RELACIÓN DE FIGURAS

FIGURA 6.1. MAPA DE PREVALENCIA DE LA EM. (TOMADA DE MSIF, 2013).....	4
FIGURA 6.2. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE ESCALA EDSS. (ADAPTADA DE SIGNH Y COLS., 2012).....	17
FIGURA 6.1. DIAGRAMA DE FLUJO CON LOS PACIENTES INCLUIDOS Y EXCLUIDOS Y LAS RAZONES DE EXCLUSIÓN.....	83
FIGURA 6.2. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA POR SEXO.....	84
FIGURA 6.3. PORCENTAJE DE PACIENTES SEGÚN FORMA DEL BROTE INICIAL.....	85
FIGURA 6.4. PORCENTAJE DE PACIENTES PARA EL TOTAL Y CADA GRUPO SEGÚN SÍNTOMA INICIAL.....	86
FIGURA 6.5. GRÁFICO DE SECTORES CON PORCENTAJE DE PACIENTES RR Y SP AL FINAL DEL PERÍODO DE ESTUDIO. ....	87
FIGURA 6.6. GRÁFICO DE SECTORES REPRESENTANDO LA DISTRIBUCIÓN DE LA FATIGA EN LA MUESTRA ..	88
FIGURA 6.7. GRÁFICO DE SECTORES DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE DEPRESIÓN SEGÚN LA SEVERIDAD.....	89
FIGURA 6.8. GRÁFICO DE SECTORES REPRESENTANDO LA DISTRIBUCIÓN DE DETERIORO COGNITIVO.....	89
FIGURA 6.9. GRÁFICO DE BARRAS, NÚMERO DE PACIENTES SEGÚN EL NÚMERO DE TME RECIBIDOS DURANTE EL PERÍODO.....	91
FIGURA 6.10. NÚMERO DE PACIENTES CON TME RETIRADOS SEGÚN LA CAUSA. ....	91
FIGURA 6.11. GRÁFICO SECTORIAL CON PORCENTAJE DE PACIENTES QUE RECIBEN CADA TRATAMIENTO A FECHA FIN D EESTUDIO. ....	92
FIGURA 6.12. PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PIERDEN NEDA SEGÚN LA CAUSA. ....	93
FIGURA 6.12. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA EVOLUCIÓN DE EDSS ANUAL EN LOS DIFERENTES GRUPOS. ....	101
FIGURA 6.13. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA KAPLAN-MEIER (CURVAS 1 - SUPERVIVENCIA) PARA EL EVENTO EDSS 4 DE LOS GRUPOS CON Y SIN FATIGA.....	106
FIGURA 6.14. CURVAS DE 1-SUPERVIVENCIA, KAPLAN-MEIER, DEL EVENTO DESARROLLO SP SEGÚN GRUPOS CON Y SIN FATIGA.....	113
FIGURA 6.15. CURVA DE SUPERVIVENCIA MEDIANTE KAPLAN-MEIER DEL EVENTO NEDA A LO LARGO DEL PERÍODO DE OBSERVACIÓN. ....	119
FIGURA 6.16. CURVAS 1-SUPERVIVENCIA, KAPLAN MEIER, PARA EL DESARROLLO DE FORMAS SP SEGÚN SEXO (A), EDAD BASAL (B), DEPRESIÓN (C) Y EDSS (D). ....	124



## ABREVIATURAS

BHE	Barrera hemato-encefálica
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis
BOC	Bandas oligoclonales
BRBN	Brief Repeatable Battery of Neuropsychological test
CMH	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
EDSS	Expanded Disability Status Scale (Escala de Discapacidad Ampliada)
EM	Esclerosis Múltiple
EMIF	Escala Modificada de Impacto de la Fatiga
EMRR	Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente
FSS	Fatigue Severity Scale
IFN	Interferón
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MSIF	<i>Multiple Sclerosis International Federation</i>
MSSS	Multiple Sclerosis Severity Scale (Escala de Severidad de la EM)
NEDA	No Evidencia de Actividad de la Enfermedad
NFI-MS	Neurological Fatigue Index – Multiple Sclerosis
OMS	Organización Mundial de la Salud
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test (Test de Adiciones seriadas por audición)
PP	Primaria progresiva
RAE	Real Academia Española
RM	Resonancia Magnética
SCA	Síndrome Clínico Aislado
SDMT	Symbol Digit Modality Test (Test de los símbolos y los dígitos)
SF	Sistemas funcionales
SNC	Sistema Nervioso Central

SP	Secundariamente Progresiva
SPI	Síndrome de Piernas Inquietas
TME	Tratamiento modificador de la Enfermedad
TMPE	Trastorno de movimientos periódicos de extremidades
VEB	Virus Epstein-Barr