

## Tratamiento sintomático del enfermo con esclerosis múltiple

Dalia I González Bustamante,\* Sergio Sauri Suárez,\*\* Silvia García\*\*\*

### RESUMEN

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica, desmielinizante y neurodegenerativa. Su característica principal es la destrucción selectiva de la mielina (áreas de desmielinización), mediada por procesos inmunitarios, y lesión axonal. Este padecimiento produce discapacidad neurológica en los pacientes jóvenes. Los síntomas más frecuentes de la esclerosis múltiple son: espasticidad, fatiga; disfunción sexual o vesical, dolor y alteración cognitiva. Algunos síntomas adicionales incluyen depresión, paroxismo, disfunción intestinal y debilidad. Los síntomas que no se tratan suelen empeorar o generar otros, y producir un ciclo de síntomas interrelacionados. Algunos síntomas suelen manifestarse con regularidad, aún con la prescripción de agentes moduladores de la enfermedad. El objetivo principal del tratamiento para los pacientes con esclerosis múltiple implica mejorar su calidad de vida.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple, tratamiento, síntomas, discapacidad, calidad de vida.

### ABSTRACT

Multiple sclerosis is a chronic, demyelinating and neurodegenerative disease. Its main characteristic is its selective destruction of myelin (demyelinated zones), mediated by immunological processes, and axonal injury. This suffering produces neurological disability in youth patients. Most frequent symptoms are: spasticity, tiredness; sexual or vesicle dysfunction, pain and cognitive disturbance. Some additional symptoms include depression, paroxysm, intestinal dysfunction and weakness. Non-treated symptoms tend to get worse or to generate other ones, and to produce an interrelated symptoms cycle. Some tend to display themselves regularly, even with disease modulating agents' prescription. Main objective of therapy involve quality of life improvement.

**Key words:** Multiple sclerosis, symptomatic treatment, disability, quality of life.

**L**a esclerosis múltiple es una enfermedad crónica, desmielinizante y neurodegenerativa. Su característica principal es la destrucción selectiva de la mielina (áreas de desmielinización), mediada por procesos inmunitarios, y lesión axonal.<sup>1</sup> En los últimos años se ha crecido el conocimiento de los mecanismos que oca-

sionan el daño; entre los hallazgos más importantes se encuentra la lesión desmielinizante, diseminada en tiempo y espacio, observada por resonancia magnética con gadolinio. Desde el punto de vista clínico, la esclerosis múltiple tiene diferentes cursos: 1) esclerosis recurrente-remitente: suele ser la más frecuente en 60% de los casos al inicio de la enfermedad. Los brotes alternan con períodos de estabilidad y se reportan pacientes con evolución benigna, donde después de un primer brote, permanecen asintomáticos toda la vida (10%); 2) esclerosis primaria-progresiva: se distingue por evolución paulatina de las manifestaciones neurológicas (por lo menos durante seis meses) y sin evidencia clara de remisiones; 3) esclerosis secundaria-progresiva: aparece después de meses o años de iniciar el brote-remisión; el daño es progresivo y puede acompañarse de exacerbaciones.<sup>2</sup>

\* Hospital General Regional núm. 72, IMSS.

\*\* Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

\*\*\* Coordinación de investigación, Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dra. Dalia I. González Bustamante. Hospital General Regional núm. 72, IMSS. Calle Filiberto Gómez esquina Gustavo Baz, zona industrial, CP 54000, Tlalnepantla, Estado de, México. E-mail: gonzalezdal@aol.com.

Recibido: mayo, 2007. Aceptado: julio, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Son pocos los pacientes que manifiestan la esclerosis múltiple maligna; ésta produce, igualmente, deterioro progresivo (rápido y continuo), empeora conforme avanza el tiempo y los síntomas iniciales son leves, pero incrementan durante el curso de la enfermedad. Uno de los objetivos del tratamiento implica ofrecer una mejor calidad de vida para el paciente.

Los síntomas más frecuentes de la esclerosis múltiple son: espasticidad, fatiga; disfunción sexual o vesical, dolor y alteración cognitiva. Algunos síntomas adicionales incluyen depresión, paroxismo, disfunción intestinal y debilidad. Los síntomas que no se tratan suelen empeorar o generar otros, y producir un ciclo de síntomas interrelacionados (cuadro 1). Por ejemplo: la fatiga y depresión disminuyen la actividad física o ejercicio y a su vez incrementan la espasticidad y constipación. La disfunción vesical disminuye el tiempo de sueño, afecta la función cognitiva y agrava la fatiga y depresión. Para el tratamiento de los síntomas se requiere una estrategia multimodal (comunicación con el paciente, educación, ejercicio y tratamiento médico).

**Cuadro 1.** Clasificación de los síntomas producidos por esclerosis múltiple grave

Grado de síntomas	Definición
Mínimo	Poca o no interferencia con actividades cotidianas; síntomas poco problemáticos al paciente o efectos adversos del tratamiento.
Moderado	Interferencia significativa con las actividades cotidianas, interfieren con el trabajo y las relaciones sociales, causando incomodidad en el paciente.
Grave	Incapacitante, síntomas intratables, resistentes al tratamiento de primera línea, marcada limitación de la función física y mental.

## FATIGA

Es el síntoma más frecuente en la esclerosis múltiple (80 a 97%),<sup>3,4</sup> sus causas son poco conocidas, pero se relaciona con elevada producción de citocinas inflamatorias. La fatiga afecta la calidad de vida de los pacientes y dificulta la deambulación; este signo es una

de las principales causas de abandono laboral. Los pacientes refieren que es síntoma más discapacitante.<sup>5</sup> La fatiga es la pérdida de energía física, se manifiesta por lasitud y letargia e interfiere con las actividades cotidianas; puede aparecer como un síntoma secundario, el cual desencadena la depresión, trastornos del sueño o cansancio por debilidad muscular. La fatiga disminuye o aumenta según las condiciones climatológicas (calor o humedad) y puede generar o empeorar otros síntomas, como alteraciones cognitivas, depresión o limitación en la habilidades físicas. Es importante descartar la fatiga por alguna enfermedad concomitante, como hipotiroidismo, anemia, insuficiencia renal, miastenia gravis e infecciones. En algunas ocasiones se origina por medicamentos prescritos para la esclerosis (interferón) o espasticidad (valproato de magnesio, carbamazepina o antidepresivos tricíclicos).<sup>3,4</sup> El tratamiento para la fatiga consiste en agentes farmacológicos y no farmacológicos. Los primeros incluyen estimulantes del sistema nervioso central, como metilfenidato, modafinilo<sup>6</sup> y amantadina; los segundos comprenden el consumo de bebidas frías, el uso de chaleco hipotérmico, ejercicio aeróbico, terapia ocupacional (aprender técnicas de conservación de energía) y periodos de descanso durante el día.

Las aminopiridinas o bloqueadores de los canales de calcio mejoran la conducción de los impulsos eléctricos en los nervios desmielinizadas; sin embargo, ninguno de los medicamentos mencionados está aprobado por la FDA para el tratamiento de la fatiga. La dosis de modafinilo<sup>7</sup> es de 50 a 100 mg por la mañana. Si persiste la fatiga después de mediodía, se prescribe una dosis adicional ocho horas antes de dormir, sin exceder 400 mg/día. Los efectos secundarios son dolor de cabeza, insomnio, nerviosismo, pérdida del apetito y raramente discinesias. La amantadina es un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato que se administra a 200 mg, dividida en dos dosis (100 mg por la mañana y 100 por la tarde), para prevenir el insomnio. Los efectos adversos incluyen náusea, estreñimiento, insomnio, edema periférico y *livedo reticularis*. En caso de tolerancia a los fármacos, se necesitará un descanso de dos a tres semanas para prolongar su efectividad. Como tratamiento adicional se sugiere la cafeína, los inhibidores de la recaptura de serotonina, el bupropion (anfebutamona) o las anfetaminas.

## ESPASTICIDAD

Este síntoma se distingue por aumento en la velocidad-dependiente del tono de los reflejos. Desde el punto de vista clínico, es un aumento en el tono muscular de las extremidades inferiores asociado con hallazgos del síndrome de neurona motora superior, como *clonus*, hiperreflexia, espasmos musculares espontáneos y respuestas plantares extensoras. Entre 40 a 75% de los pacientes con esclerosis múltiple sufren espasticidad.<sup>8</sup> Se origina por la desmielinización de las vías corticoespinales, vestíbuloespinales y reticuloespinales descendentes. Según la localización de las lesiones, la espasticidad se manifiesta en varios grupos musculares. El tratamiento enmascara la debilidad muscular, ya que el movimiento de los músculos espásticos corrige la disminución de la fuerza cuando el paciente se levanta o camina.

La espasticidad suele aumentar conforme avanza el tiempo, aún sin generar nuevas lesiones; por lo tanto, no solo puede originarse por la falla en el tratamiento con inmunomoduladores.<sup>5</sup>

La espasticidad también afecta el funcionamiento básico de la actividad motora gruesa (necesaria para la deambulación) y fina (para el trabajo), entre otras funciones, como comodidad, higiene, seguridad; función intestinal y vesical.<sup>9,10</sup> Estas últimas implican estreñimiento e infecciones urinarias frecuentes que incrementan la espasticidad (el tratamiento depende de su gravedad). Los pacientes con síntomas leves requieren tratamiento activo; el aumento del tono en las extremidades inferiores es una ventaja positiva (produce hipertonia moderada) para mantenerse de pie. Los pacientes con espasticidad moderada a grave manifiestan una sensación incómoda de endurecimiento de las piernas, dolor o "brincos" en las mismas, que interfiere con la deambulación. Cuando

interfiere con las actividades cotidianas, el primer paso es acudir a terapia física, cuyo régimen será ejercicios activos y pasivos de amplio rango de movilidad, ejercicios aeróbicos (caminar, nadar y uso de bicicleta), métodos de relajación (yoga, tai chi, *bio-feedback*) y quiromioterapia adicional combinada con medicamentos antiespásticos, como baclofén, tizanidina, diazepam (cuadro 2). Las dosis iniciales son bajas e incrementan gradualmente según la respuesta del paciente. En algunos casos se combinan los medicamentos para hacer más efectiva la recuperación. El tratamiento de primera línea incluye baclofeno y tizanidina. Estos fármacos tienen diferentes mecanismos de acción, dosis y efectos adversos. Son muy efectivos cuando se prescriben en dosis adecuadas. El baclofeno estimula los receptores  $\gamma$ -aminobutíricos; su dosis inicial es de 5 mg, de dos o tres veces al día, con aumento gradual hasta tener una respuesta satisfactoria. La dosis posterior es de 30 a 90 mg/día, hasta un máximo de 200 mg. Los efectos adversos son somnolencia, boca seca y sensación de ligereza en la cabeza. Debe evitarse la suspensión abrupta del medicamento, ya que ocasiona crisis, agitación y alucinaciones; si por alguna razón se requiere suspenderlo, se recomienda diazepam IV o lorazepam. La tizanidina funciona centralmente, es un agonista de los receptores  $\alpha$ -2-adrenérgicos, cuya dosis inicial es de 1 a 4 mg por la noche (debido a su efecto sedante) y de 1 a 2 mg durante el día, cuatro veces al día. La dosis posterior debe aumentarse gradualmente de 4 a 8 mg (máximo 32 mg/día) cuatro veces al día.

Los efectos adversos incluyen sedación, hipotensión, debilidad, estreñimiento, boca seca, astenia y raramente alucinaciones. Se recomienda realizar pruebas de funcionamiento hepático cada seis meses.

Si el paciente no reacciona con estos medicamentos, se considera la inyección de toxina botulínica, proce-

**Cuadro 2.** Medicamentos sugeridos para la espasticidad

Genérico	Dosis inicial	Incremento	Efectos adversos
Baclofeno	5 mg/d	Incremento total de 10 mg cada tres días, hasta un máximo de 80 mg/día.	Fatiga, debilidad, mareo, náusea, hepatotoxicidad.
Tizanidina	2 a 4 mg/d	Incremento total de 2 a 4 mg cada tres días, hasta un máximo de 36 mg/día.	Hepatotoxicidad, hipotensión, sedación, boca seca.
Diazepam	2 mg/d	Incremento de 2 a 4 mg/día cada tres días, hasta un máximo de 40 mg/día	Sedación, tolerancia, disfunción cognitiva, dependencia.

dimientos quirúrgicos (rizotomía dorsal) o colocación de una bomba intratecal de baclofeno.

### DISFUNCIÓN VESICAL

Este síntoma suele manifestarse en 80% de los pacientes al momento de establecer el diagnóstico de esclerosis múltiples. Después de 10 años o más, 96% continúa con síntomas vesicales.<sup>11</sup> Los problemas relacionados con la micción se producen por las lesiones corticoespinales laterales y reticuloespinales que inervan el músculo detrusor y el esfínter uretral externo. De los pacientes con vejiga neurogénica, 62% sufre hiperreflexia del músculo detrusor, 20% retención urinaria o arreflexia del detrusor y 25% disinergia del esfínter detrusor.<sup>12</sup> Los pacientes con vejiga hiperactiva sufren incontinencia o frecuencia urinaria durante la noche; los que padecen retención urinaria experimentan distensión vesical continua, dificultad para iniciar la micción o incapacidad para mantener el chorro urinario. Cuando inician los problemas urinarios o los síntomas son leves, se recomienda sólo vigilancia y consumir pocos líquidos, pero si se agravan o coexiste una infección urinaria, será necesario acudir al médico. En ocasiones se realizan vaciamientos vesicales (por horarios) para aliviar los síntomas y prevenir los episodios de urgencia urinaria. El tratamiento para la vejiga hiperactiva (cuadro 3) consiste en medicamentos anticolinérgicos (oxibutinina o tolterodina), ya que disminuyen las contracciones musculares vesicales. Los efectos adversos son boca seca, estreñimiento y retención urinaria que complica la reacción del

medicamento. La disinergia del músculo detrusor se produce por falta de coordinación entre la vejiga y el esfínter uretral externo, cuyo resultado es el estancamiento de la orina en la vejiga. Se recomienda la combinación de anticolinérgicos y autocateterización para los pacientes con este trastorno. La sobrestimulación colinérgica del esfínter uretral es otro problema urinario que se trata con toxina botulínica.<sup>13</sup> Entre otras causas de disfunción vesical, investigadas como infecciones urinarias, se encuentra el relajamiento del piso pélvico en las mujeres y la hipertrofia prostática benigna en los hombres. Los pacientes con infecciones recurrentes, incontinencia de difícil control o retención urinaria deben acudir al urólogo.

### DISFUNCIÓN SEXUAL

La disfunción sexual es una de las alteraciones que padece la mitad de las mujeres y 75% de todos los pacientes con esclerosis múltiple. Saunders y Aisen<sup>14</sup> mencionan que los síntomas primarios se deben al efecto directo de la esclerosis (disfunción eréctil); los secundarios a los efectos indirectos (interferencia de la espasticidad con actividad sexual) y los terciarios a factores sociales, culturales y psicosociales que afectan la sexualidad (autoimagen o aislamiento social). Los hombres manifiestan disfunción eréctil, problemas de eyaculación, dificultad para tener orgasmos y disminución de la libido. En las mujeres también disminuye la libido, sufren dispareunia, disminuye la lubricación vulvar, dificultad para tener orgasmos y ansiedad por incontinencia. El sildenafilo es el tratamiento de pri-

**Cuadro 3.** Tratamiento para la disfunción vesical

Genérico	Dosis inicial	Incremento	Efectos adversos
Oxibutinina	2.5 mg	2.5 mg cada dos días, hasta un máximo 20 mg/día.	Somnolencia, constipación, boca seca, retención urinaria y visión borrosa.
Oxibutinina XL	5 mg al día	Incrementar 5 mg cada dos días, hasta un máximo de 30 mg/día.	Mismos
Imipramina	10 a 25 mg	Aumentar 25 mg por semana, hasta un máxima de 200 mg	Somnolencia, mareo, cefalea, aumento de peso, boca seca y constipación.
Tolterodina	1 o 2 mg	Aumentar o disminuir según los síntomas. Máximo 4 mg/día.	Cefalea, mareo, visión borrosa, constipación.
Tolterodina LA	4 mg día	Reducir a 2 mg si no se tolera o cuando resulten alteradas las pruebas de funcionamiento hepático	Mismos

mera línea para la disfunción eréctil en los hombres y se ha observado que también ayuda a las mujeres en la disfunción sexual.<sup>15-17</sup>

## DISFUCIÓN INTESTINAL

El estreñimiento o incontinencia fecal son síntomas intestinales comunes en los pacientes con esclerosis múltiple, cuya prevalencia varía de 35 a 54% y de 29 a 51%, respectivamente.<sup>18</sup> Los factores asociados incluyen diversas causas específicas, como neuropatía visceral y atrofia muscular; efectos metabólicos difusos, debilidad de los músculos abdominales; sedentarismo, deshidratación, disminución en el consumo de fibra y consumo medicamentos anticolinérgicos. En algunas ocasiones es grave y se relaciona con intususcepción. La disfunción intestinal resulta de la fibrosis asociada con estreñimiento y baja presión del esfínter anal. La ingestión abundante de líquidos y el uso de laxantes ( $> 600$  mg/día) mantienen el peristaltismo adecuado. Es importante establecer un programa de adaptación intestinal, determinado por un horario, para defecar; ingerir líquidos, aumentar la actividad física y consumir líquidos tibios para estimular el reflejo gastrocólico.<sup>19</sup>

## DOLOR

El dolor es un signo que manifiestan 55 a 66% de los pacientes con esclerosis múltiple. Este incluye diversos síndromes dolorosos agudos, subagudos y crónicos. El dolor crónico es el más frecuente de todos (60 a 87%); el dolor subagudo se relaciona principalmente con neuritis óptica y el dolor agudo se manifiesta como ataques paroxísticos (muy intenso) que empeoran conforme avanza la edad y evoluciona la enfermedad.<sup>20</sup> Este tipo de dolor se origina por diferentes causas que afectan al nervio trigémino, entre otros. La neuralgia del trigémino se reporta en 1.9 a 4.4% de los pacientes con esclerosis múltiple;<sup>21,22</sup> produce dolor facial (sensación de toque eléctrico, cuya duración es de segundos a un minuto) y se desencadena por estimulación de las raíces del nervio trigémino (puede ocurrir hasta 100 veces al día). Los fármacos antiepilepticos (carbamazepina) son efectivos para controlar el dolor; sin embargo,

la frecuencia de los ataques aumenta con el tiempo y se requiere terapia complementaria con otros antiepilepticos, como la gabapentina, levetiracetam o lamotrigina. El topiramato (15 a 400 mg/día) se prescribe cuando la neuralgia es resistente al tratamiento. Si no se observa mejoría, se practica la rizotomía con glicerol o ablación/extirpación con radiofrecuencia.

El signo de Lhermitte es una sensación súbita de choque eléctrico que corre por el cuerpo al flexionar la cabeza; aparece en 25 a 33% de los pacientes con esclerosis múltiple.<sup>23,24</sup> La sensación dura menos de dos segundos y puede diseminarse a las extremidades o sólo en los brazos.

La distonía paroxística es un espasmo doloroso incontrolado, precipitado por los movimientos voluntarios, estimulación sensitiva o hiperventilación.<sup>25</sup> Los espasmos distónicos se observan raramente, excepto en la esclerosis múltiple, donde ocurren en 10 a 24% de los pacientes. Los medicamentos antiepilepticos se prescriben para cualquiera de los síndromes dolorosos asociados con la esclerosis múltiple;<sup>26</sup> sin embargo, el dolor secundario a espasmos debe tratarse con baclofeno, tizanidina, benzodiazepinas o dantroleno.

El dolor crónico (lumbar o disestesias en las extremidades) es el síndrome más común en la esclerosis múltiple.<sup>27</sup> Los antiepilepticos son el tratamiento de elección para este tipo de dolor; también se prescriben antinflamatorios no esteroides, opioides o antidepresivos tricíclicos (cuadro 4).

## DEPRESIÓN

Es el trastorno del humor más frecuente en los pacientes con esclerosis múltiple. La prevalencia de depresión varía de 42 a 54%.<sup>28,29</sup> Su etiología se desconoce, pero se relaciona directamente con la fisiopatología del reto de vivir con la enfermedad o por el efecto de medicamentos neuromoduladores o corticosteroides. Las opciones farmacológicas incluyen a los inhibidores de la recaptura de serotonina, agentes tricíclicos, entre otros. Los antidepresivos tricíclicos son efectivos para los pacientes con dolor e insomnio. Los síntomas recurrentes de la esclerosis múltiple causan depresión.

**Cuadro 4.** Medicamentos para el dolor

Genéricos	Dosis inicial	Incremento	Efectos adversos
Gabapentina	300 mg/día	Incrementar 300 mg cada tres días, hasta un máximo de 3 a 6 g/día	Fatiga y mareo
Nortriptilina	10 a 25 mg	Incrementar 10 a 25 mg cada semana, hasta un máximo de 75 a 150 mg/día.	Sedación, boca seca, aumento de peso, constipación, arritmia.
Carbamazepina	200 mg/día	Aumentar 200 mg cada tres a cinco días, hasta completar 1,200 mg/día.	Anemia aplásica, agranulocitosis, exantema, mareo, reacciones GI e hiponatremia.
Fenitoína	300 mg/día	Ajuste de dosis por semana hasta obtener respuesta	Mareo, nistagmo, rash, gingivitis.

## DETERIORO COGNITIVO

La esclerosis múltiple suele afectar las actividades cotidianas y emociones u ocasionar deterioro cognitivo en el paciente.<sup>30,31</sup> Es importante considerar los mecanismos indirectos (psicosociales) y directos (cerebral) del padecimiento para establecer su tratamiento. Los pacientes con deterioro cognitivo padecen problemas de memoria, pensamiento abstracto, atención, rapidez en el procesamiento de la información, fluencia verbal y actividades visuoespaciales. En ocasiones la gravedad de la disfunción cognitiva se relaciona con el grado general de discapacidad, observada en la resonancia magnética, como atrofia o daño de las estructuras cerebrales específicas, incluido el cuerpo calloso. La valoración definitiva requiere la aplicación de diferentes pruebas neuropsicológicas, pero resulta poco práctico realizarlas en todos los pacientes.

El tratamiento para el deterioro cognitivo no es efectivo. El tratamiento farmacológico que se administra para la enfermedad de Alzheimer también se ha investigado en la esclerosis múltiple; sin embargo, no ha demostrado resultados satisfactorios. Aunque el deterioro cognitivo se asocia con depresión,<sup>32</sup> la mayoría de los pacientes con esclerosis múltiple reaccionan a la terapia psicológica y al tratamiento con antidepresivos. El tratamiento de elección consiste en inhibidores de la recaptura de serotonina, fluoxetina y paroxetina (20 mg por la mañana) o setralina (50 mg por la mañana). Si las dosis iniciales resultan poco efectivas después de dos a tres semanas, se requerirá un incremento de la misma; si se producen efectos

secundarios deberá reducirse la dosificación. La dosis inicial de bupropion (Wellbutrin) es de 100 mg, dos veces al día. La combinación de bupropion e inhibidores de recaptura de serotonina es efectivo para los pacientes con disfunción sexual. También se prescriben antidepresivos tricíclicos (nortriptilina), ya que sus efectos adversos anticolinérgicos son favorables para los pacientes con vejiga hiperactiva.

## REFERENCIAS

1. Goodin DS, Frohman EM, Garmay GP, Halper J, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58(2):169-78.
2. Kremenchuzky M. Historia natural de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2000;30(10):967-972.
3. Krupp LB, Rizvi SA. Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis. *Neurology* 2002;58(4):32-39.
4. Krupp LB, Thompson AJ, Polman C, Hohfeld R. Mechanisms, measurement and management of fatigue in multiple sclerosis. 1997;283-294.
5. Miller A, Bourdette D, Cohen JA, Coyle PK, et al. Multiple sclerosis: continuum health. 1th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999;pp:120-33.
6. Schapiro RT, Langer SL. Symptomatic therapy for multiple sclerosis. *Curr opin Neurol* 1994;7:229-33.
7. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, et al. Efficacy and safety of modafinil for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two center phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:179-83.
8. Cervera-Deval J, Morant-Guillen MP, Fenollosa-Vasques P, Serra-Escorihuela M, et al. Social handicaps of multiple sclerosis and their relation to neurological alterations. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:1223-7.

9. Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2002;8:319-29.
10. Kassirer M. Multiple sclerosis and pain: a medical focus. *Int J MS Care (Serial online)*. 2000;2:1-8.
11. Foster HE. Bladder symptoms and multiple sclerosis. *MSQR (on line)* 2002;21.
12. Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol* 1999;161:743-57.
13. Leary ML, Smith CP, Erickson JR, Heyman RA, Chancellor MB. Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in a woman with multiple sclerosis. *Int J M S Care (serial online)* 2002;4:2.
14. Saunders AS, Aisen ML. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. Diagnosis, medical management and rehabilitation. 1th ed. New York, NY: Demos Medical Publishing, 2000;pp:461-70.
15. Nurnberg GH, Hensley PL, Lauriello J, Parker LM. Treatment of antidepressant-associated sexual dysfunction with sildenafil: a randomized controlled trial. *Psychiatr Serv* 1999;50:1076-8.
16. Sadovsky R, Miller T, Moskowitz M. Three year update of sildenafil citrate (viagra) efficacy and safety. *Int J Clin Pract* 2001;55:115-28.
17. Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, Compston DAS. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 1999;246:1027-32.
18. Sullivan SN, Ebers GC. Gastrointestinal dysfunction in multiple sclerosis. *Gastroenterology* 1983;84:1640-6.
19. Hinds JP, Eidelberg BH, Wald A. Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis: a population survey. *Gastroenterology* 1990;98:1538-42.
20. DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis. Management strategies. *Drugs* 2003;63:153-66.
21. Moulin DE, Foley KM, Ebers GC. Pain syndromes in multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1830-4.
22. Hooge JP, Redekop WK. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Neurology* 1995;45:1294-96.
23. Brown JA, Gouda JJ. Percutaneous balloon compression of the trigeminal nerve. *Neurosurg Clin North Am* 1997;8:53-62.
24. Brisman R. Surgical treatment of trigeminal neuralgia. *Semin Neurol* 1997;17:367-72.
25. Sandyk R, Dann LC. Resolution of Lhermitte's sign in multiple sclerosis by treatment with weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci* 1995;81:215-24.
26. Kanchandani R, Howe JG. Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of literature. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:308-12.
27. Gutrecht JA. Lhermitte's sign. From observation to eponym. *Arch Neurol* 1989;46: 557-8.
28. Zenzola A, De Mari M, De Blasi R, Carella A, Lamberti P. Paroxysmal dystonia with thalamic lesion in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001;22:391-4.
29. Solaro C, Lunardi GL, Capello E. An open-label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1998;51:609-11.
30. Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1991;84:197-200.
31. Minden SL, Orav J, Reich P. Depression in multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry* 1987;9:426-34.
32. Sadovnik AD, Remick RA, Allen J, Swartz E, et al. Depression and multiple sclerosis. *Neurology* 1996;46:628-32.