



## Sección IV: capítulo 2

# Fatiga, dolor, temblor

## Fatigue, pain, tremor

Dra. Mitzel del Carmen Pérez Careta\*

\* Neuróloga.

Hospital Regional del ISSSTE León, Gto.

**Citar como:** Pérez CMC. Fatiga, dolor, temblor. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 95-98. <https://dx.doi.org/10.35366/113425>

La fatiga es uno de los más comunes y tempranos síntomas de la esclerosis múltiple y se presenta en alrededor de 80% de los pacientes (52-88% aproximadamente); afecta negativamente la función, actividades diarias, empleo, actividades sociales y calidad de vida.<sup>1-12</sup>

La fatiga en EM se asocia con el deterioro de la función cognitiva, reducción de la productividad laboral, además de coadyuvante de desórdenes como la depresión y la ansiedad, reduciendo la autonomía personal y las habilidades sociales,<sup>5</sup> por lo que el temprano diagnóstico, abordaje y el tratamiento multidisciplinario del mismo mejora enormemente la calidad de vida en los pacientes con esclerosis múltiple.

Los tratamientos actuales para la fatiga se pueden dividir en intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, siendo las siguientes:

Acetato de Glatiramer. En 2021 se publicó el estudio de Neuhaus y colaboradores, en el cual evaluaron 30 pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente con fatiga por un año, correlacionando variables clínicas, neuropsicológicas e inmunológicas del uso del medicamento que, por sus efectos inmunomodulatorios y antiinflamatorios, mostraron beneficios en un estudio previo de seis meses de Mertz; sin embargo, aunque el uso de acetato de Glatiramer mejora de manera global la fatiga y la calidad de vida en los pacientes con esclerosis múltiple, no se logró correlacionar sus efectos clínicos y moleculares.<sup>13</sup>

Amantadina, modafinil y metilfenidato. En el estudio TRIUMPHANT-MS, realizado en 141 pacientes, con 11% de los pacientes hispánicos, se valoró el uso de estos tratamientos con dosis máxima de amantadina de 200 mg/día, modafinil 200 mg/día, metilfenidato 20 mg/día, no encontrando mejoría significativa en las escalas con respecto al uso de placebo, pero sí reportó la presencia de mayores efectos adversos con 39, 40 y 40%, respectivamente. Se concluyó en el análisis *post hoc* que modafinil y metilfenidato presentan una pequeña mejoría de la fatiga en pacientes con somnolencia excesiva diurna; sin embargo, la recomendación general es la reducción de la indicación de estos medicamentos por los efectos adversos.<sup>6</sup>

Ejercicio. En una revisión de 2021 por Harrison y colaboradores se concluyó que el uso de al menos dos tipos de ejercicio (balance, aeróbico, fuerza y/o flexibilidad) tiene un efecto moderado a grande en la fatiga; siendo la mejor recomendación el uso de ejercicio para el balance y la terapia cognitivo-conductual.<sup>7</sup>

Las imágenes guiadas es un método de medicina complementaria que se define como la generación o recuerdo de diferentes imágenes mentales como la percepción de objetos o eventos, que pueden activar mecanismos usados en cognición, memoria y control emocional o motor; es el uso de la visualización mental para mejorar el humor y el bienestar físico. Este método se considera innovativo, efectivo, de bajo costo y conveniente que puede usarse de forma independiente o como método adyuvante; en

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dra. Mitzel del Carmen Pérez Careta  
E-mail: mitzel33@gmail.com



el estudio realizado por Beitollahi y colaboradores se sometió a un grupo de 60 pacientes con esclerosis múltiple (30 en el grupo de intervención y 30 en el control), siendo la intervención con el uso de las imágenes guiadas para reducir la fatiga, mejorar el humor y disminuir la percepción del estigma, encontrando una diferencia estadísticamente significativa en el grupo después de la intervención (medido mediante la escala de severidad de fatiga), siendo la basal de  $57.98 \pm 13.33$  y  $59.72 \pm 18.32$  en los grupos control e intervención y posteriormente con una disminución de 23.64 en el grupo de intervención, demostrando que es un método que puede reducir significativamente la fatiga en los pacientes con esclerosis múltiple.<sup>3</sup>

La realidad virtual es el uso de simulaciones interactivas creadas por medio de la computadora, que presenta a los usuarios la oportunidad de adentrarse en ambientes que semejan y se sienten similares a los objetos reales; se apoya en dos conceptos: la presencia (sensación psicológica de estar dentro del escenario) y la inmersión (ligada al nivel de sensación real y las posibilidades de interacción). En una revisión realizada por Cortés-Pérez y colaboradores se incluyeron 12 estudios en los que se valoró el uso de la realidad virtual para mejorar la fatiga y la calidad de vida en los pacientes con esclerosis múltiple, encontrándose estudios de moderada calidad, los cuales apoyaban en un nivel bajo a medio para el tratamiento de la fatiga, siendo discretamente mayor que el uso de la terapia cognitiva para el tratamiento de la fatiga, por lo que debe considerarse como una terapia coadyuvante que provee motivación y como apoyo en la rehabilitación tradicional.<sup>5</sup>

El **dolor** es uno de los síntomas más severos, ha sido reportado en 8-32% de los pacientes,<sup>14,15</sup> en algunos estudios hasta en 75% de los pacientes.<sup>12</sup> El dolor crónico se considera como el dolor que se presenta de manera continua o intermitente por lo menos durante tres meses, pasado el tiempo normal de cura; el cual es común e impacta significativamente en la vida de los pacientes con esclerosis múltiple.<sup>14,16-18</sup> A su vez, en los pacientes con esclerosis múltiple puede dividirse en: dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor psicogénico, dolor idiopático y dolor mixto.<sup>14</sup>

Dentro de las intervenciones para su tratamiento se encuentran los siguientes:

Antiinflamatorios no esteroideos. Son los que se utilizan más comúnmente (66.5%) para el dolor en los pacientes con esclerosis múltiple, con una mejoría para los pacientes con dolor nociceptivo en comparación con aquéllos de dolor mixto.<sup>18</sup>

Duloxetina. Con dosis de 30-120 mg/día se ha observado en pacientes con esclerosis múltiple una mejoría en intensidad del dolor, impacto en las actividades de la vida

diaria, calidad de vida, ansiedad/ depresión, fatiga, en por lo menos seis semanas de tratamiento, con una reducción de 39% en el dolor; sin embargo, los efectos adversos incluyeron: náusea, mareo, fatiga constipación y retención urinaria; considerándose actualmente una recomendación nivel B, con un número necesario a tratar de 6.4.<sup>16</sup>

Gabapentina. Efectiva para el dolor neuropático, en especial para lesiones de la columna, con dosis de hasta 3,600 mg/día, con una eficacia de 50% en la reducción del dolor mejorando la calidad de vida. Sin embargo, los efectos adversos son mucho mayores, incluyendo debilidad, edema, vértigo, sedación, cefalea y prurito; su número necesario a tratar es de 7.2 y se recomienda la realización de más estudios para valorar su eficacia.<sup>16</sup>

Amitriptilina (y otros antidepresivos tricíclicos). La dosis máxima es de 75 mg/día, mejora el dolor de origen neuropático, considerándose nivel C (posiblemente efectivo).<sup>16</sup>

Pregabalina. Se considera medicamento de segunda línea para el tratamiento del dolor neuropático, con dosis máxima de 600 mg/día, con una reducción del dolor en 50%, con efectos adversos en hasta 96% de los pacientes, siendo severos en 12% y los más frecuentes: la somnolencia y el mareo. Su número necesario a tratar es de 7.7.<sup>16</sup>

Tramadol. Aunque se considera segunda línea para el tratamiento del dolor neuropático, actualmente no hay suficiente evidencia del uso del tramadol para la mejoría del dolor neuropático y no hay estudios concluyentes en pacientes con esclerosis múltiple.<sup>16</sup>

Lamotrigina. La dosis máxima es de 900 mg/día, encontrando en los pacientes con lesiones incompletas de la médula, mejoría en el dolor por tacto, presión y calor, así como en los espasmos, paroxismos y el signo de Lhermitte relacionado al dolor.<sup>16</sup>

Venlafaxina. Se han observado efectos analgésicos por efectos centrales noradrenérgicos, obtenidos con dosis mayores de venlafaxina (225 mg/día), con hipertensión como el principal efecto adverso, por lo que debe considerarse como una segunda opción cuando no puede usarse la duloxetina.<sup>16</sup>

Opioides fuertes (metadona, morfina, oxicodeona, buprenorfina, fentanil). La mayoría de los estudios se han enfocado en su uso en dolor postoperatorio, se han usado en casos de dolor refractario; sin embargo, deben realizarse estudios controlados para valorar su eficacia real en los pacientes con esclerosis múltiple.<sup>16</sup>

Canabinoides. En pacientes con esclerosis múltiple se han utilizado dosis máximas de 129.6 mg de tetrahidro canabinol (THC) y 120 mg canabidiol (CBD), con una mejoría de 20% en el dolor; sin embargo, presentan efectos adversos en hasta 88.1% de los pacientes. Se considera que se deben usar como manejo conjunto y no como monoterapia para el manejo del dolor, se consideran como un manejo de tercera línea para el dolor neuropático.<sup>16</sup>

Carbamazepina. Con dosis máximas de 800 mg/día, su mayor empleo es en la neuralgia del trigémino<sup>16</sup> así como para la distonía paroxística (también llamado espasmo tónico doloroso, presente en 2% de los pacientes con esclerosis múltiple).<sup>19,20</sup>

Topiramato. En pacientes con neuralgia del trigémino por esclerosis múltiple. En el estudio del Di Stefano y colaboradores se encontró una mejoría del dolor por completo con dosis de 50-300 mg/día.<sup>15</sup>

Misoprostol. Con dosis de 300-800 µg se ha observado mejoría en el dolor del trigémino por esclerosis múltiple en pacientes que no habían respondido a otras terapias, incluso con mejoría total del dolor en los primeros cinco días de tratamiento con una reducción inicial de hasta 50% del dolor.<sup>15</sup>

Tratamientos quirúrgicos. En la neuralgia del trigémino en esclerosis múltiple se ha observado recurrencia de hasta 66% con los diversos tratamientos incluyendo: inyección percutánea de glicerol, compresión con balón, radiocirugía por estereotaxia, termocoagulación por radiofrecuencia y descompresión microvascular, con complicaciones de hasta 57% (incluyendo hemorragia, edema, etcétera).<sup>15</sup>

Dentro de las medidas no farmacológicas se encuentran:

Estimulación transcutánea eléctrica del nervio (TENS), ejercicios Ai Chi, estimulación transcraneal directa (tDCS), estimulación transcraneal de ruido aleatorio (tRNS), educación grupal telefónica, hipnosis, neurofeedback, reflexología. Desafortunadamente, a pesar del amplio rango de medidas no farmacológicas para el tratamiento del dolor crónico en los pacientes con esclerosis múltiple, la evidencia que apoya su uso es limitada e insuficiente, por lo cual deben realizarse más estudios con mayor calidad metodológica y mayor número de participantes para poder determinar su efectividad.<sup>12,14</sup>

El **temblor** es el trastorno del movimiento más común en los pacientes con esclerosis múltiple,<sup>14,19,21,22</sup> considerado como un movimiento involuntario, ritmo y oscilatorio de una parte del cuerpo,<sup>21</sup> y fue de los síntomas principales propuestos en la tríada de Charcot (temblor, lenguaje escandido y nistagmo), con una prevalencia de 25-58% y reportando de 3-15% con temblor severo secundario a esclerosis múltiple,<sup>20,21</sup> siendo lo más común una combinación de temblor postural y de intención.<sup>20</sup>

Dentro de los principales tipos de temblores descritos se encuentran tres principales:<sup>21</sup>

**Tremor cerebeloso.** De 4-5 Hz que involucra las extremidades superiores.

**Tremor cefálico.** De 3-5 Hz involucra la cabeza “titubeo de la cabeza” y el tronco.

**Tremor postural.** De 7 a 12 Hz de mediana amplitud y en relación con un temblor postural de la mano.

Dentro de los tratamientos para el temblor en esclerosis múltiple se encuentran:

Betabloqueadores. El propranolol a dosis de 40-240 mg/día con la toma previa de electrocardiograma y vigilando los datos de hipotensión ortostática.<sup>23</sup>

Primidona. No es un tratamiento aprobado en diversos países (como Estados Unidos), pero es un tratamiento eficaz para el temblor con dosis de 50 a 750 mg/día, pudiendo combinarse con propanolol cuando por monoterapia no hay mejoría de los síntomas.<sup>23</sup>

Isoniazida, topiramato, carbamazepina, toxina botulínica tipo A, baclofeno, rituximab, riluzol, glutetimida, topiramato, gabapentina, lorazepam. Actualmente, se ha demostrado que estos tratamientos pueden presentar sólo cierta eficacia en el tratamiento del temblor.<sup>23</sup>

Clozapina. Se considera opción cuando el resto de las opciones de tratamiento farmacológico no han sido efectivas; sin embargo, por el riesgo de agranulocitosis, se requiere la vigilancia del conteo celular.<sup>23</sup>

Estimulación cerebral profunda y talamotomía.<sup>20</sup> Los estudios realizados han sido pequeños, retrospectivos y observacionales, por lo cual han sido insuficientes para proveer adecuada información en la eficacia y funcionalidad de dichas intervenciones; sin embargo, debe considerarse en casos seleccionados y refractarios.<sup>20,21</sup>

## REFERENCIAS

1. Comi G, Solari A, Leocani L, Centonze D, Otero-Romero S. Italian consensus on treatment of spasticity in multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2020; 27: 445-453. doi: 10.1111/ene.14110.
2. Bahr LS, Bock M, Liebscher D, Bellmann-Strobl J, Franz L, Prüb A, et al. Ketogenic diet and fasting diet as nutritional approaches in multiple sclerosis (NAMS): protocol of a randomized controlled study. Trials. 2020; 21(1): 1-9.
3. Beitollahi M, Forouzi MA, Tirgari B, Jahani Y. Fatigue, stigma, and mood in patients with multiple sclerosis: effectiveness of guided imagery. BMC Neurol [Internet]. 2022; 22(1): 1-9. Available in: <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02677-3>
4. Broch L, Flemmen HO, Simonsen CS, Berg-Hansen P, Ormstad H, Brunborg C, Celius EG. Fatigue in multiple sclerosis is associated with socioeconomic factors. Mult Scler Relat Disord. 2022; 64: 103955.
5. Cortés-Pérez I, Sánchez-Alcalá M, Nieto-Escámez FA, Castellote-Caballero Y, Obreiro-Gaitán E, Osuna-Pérez MC. Virtual reality-based therapy improves fatigue, impact, and quality of life in patients with *M. sclerosis*. A systematic review with a meta-analysis. Sensors (Basel). 2021; 21(21): 7389.
6. Nourbakhsh B, Revirajan N, Morris B, Cordano C, Creasman J, Manguinao M, et al. Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. Lancet Neurol. 2021; 20(1): 38-48.
7. Harrison AM, Safari R, Mercer T, Picariello F, Van der Linden ML, White C, et al. Which exercise and behavioural interventions show

- most promise for treating fatigue in multiple sclerosis? A network meta-analysis. *Mult Scler J.* 2021; 27(11): 1657-1678.
- 8. Heitmann H, Andlauer TFM, Korn T, Muhlau M, Henningsen P, Hemmer B, et al. Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: How neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms. *Mult Scler J.* 2022; 28(7): 1020-1027.
  - 9. Palotai M, Nazeri A, Cavallari M, Healy BC, Glanz B, Gold SM, et al. History of fatigue in multiple sclerosis is associated with grey matter atrophy. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 14781.
  - 10. Herden L, Weissert R. The effect of coffee and caffeine consumption on patients with multiple sclerosis-related fatigue. *Nutrients.* 2020; 12(8): 2262.
  - 11. Hubbard AL, Golla H, Lausberg H. What's in a name? That which we call multiple sclerosis fatigue. *Mult Scler J.* 2021; 27(7): 983-938.
  - 12. Zhang T, Yan HX, An Y, Yin L, Sun PP, Zhao JN, et al. The efficacy and safety of manual therapy for symptoms associated with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Integr Complement Med.* 2022; 28(10): 780-790.
  - 13. Neuhaus O, Köhler W, Then Bergh F, Kristoferitsch W, Faiss J, Rosenkranz T, et al. Glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis-associated fatigue-beneficial effects on self-assessment scales but not on molecular markers. *Biomolecules.* 2021; 11(3): 393.
  - 14. Amatya B, Young J, Khan F. Non-pharmacological interventions for chronic pain in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 12(12): CD012622.
  - 15. Di Stefano G, Maarbjerg S, Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options. *J Headache Pain.* 2019; 20(1): 20.
  - 16. Oliveira RAA, Baptista AF, Sá KN, Barbosa LM, Nascimento OJMD, Listik C, et al. Pharmacological treatment of central neuropathic pain: consensus of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020; 78(11): 741-752. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33331468/>
  - 17. Rivel M, Achiron A, Dolev M, Stern Y, Zeilig G, Defrin R. Unique features of central neuropathic pain in multiple sclerosis: results of a cluster analysis. *Eur J Pain.* 2022; 26(5): 1107-1122.
  - 18. Kratz AL, Whibley D, Alschuler KN, Ehde DM, Williams DA, Clauw DJ, Braley TJ. Characterizing chronic pain phenotypes in multiple sclerosis: a nationwide survey study. *Pain.* 2021; 162(5): 1426-1433.
  - 19. Al Dehailan AS. Paroxysmal dystonia as an initial presentation of multiple sclerosis posing a diagnostic challenge. *Neurosciences.* 2019; 24(3): 236-239.
  - 20. Ghosh R, Roy D, Dubey S, Das S, Benito-León J. Movement disorders in multiple sclerosis: an update. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2022; 12: 14.
  - 21. Artusi CA, Farooqi A, Romagnolo A, Marsili L, Balestrino R, Sokol LL, et al. Deep brain stimulation in uncommon tremor disorders: indications, targets, and programming. *J Neurol.* 2018; 265(11): 2473-2493.
  - 22. Western DG, Neild SA, Jones R, Davies-Smith A. Personalised profiling to identify clinically relevant changes in tremor due to multiple sclerosis. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2019; 19(1): 162.
  - 23. Puschmann A, Wszolek ZK. Diagnosis and treatment of common forms of tremor. *Semin Neurol.* 2011; 31(1): 65-77.