

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Cuantificación del empleo del tratamiento sintomático en pacientes con esclerosis múltiple

## Quantification of the usage of symptomatic treatment in patients suffering from multiple sclerosis.

Erélido Hernández Valero<sup>1</sup> Mikhail Benet Rodríguez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital provincial universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba, CP: 55100

<sup>2</sup> Universidad de Ciencias Médicas, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba, CP: 55100

### Cómo citar este artículo:

Hernández-Valero E, Benet-Rodríguez M. Cuantificación del empleo del tratamiento sintomático en pacientes con esclerosis múltiple. **Medisur** [revista en Internet]. 2008 [citado 2020 Abr 2]; 5(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/266>

### Resumen

**Fundamento:** La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante crónica que constituye la principal causa de invalidez neurológica del adulto joven y no tiene tratamiento curativo; existen otras opciones dentro de las cuales es muy importante el tratamiento de cada uno de los muchos síntomas que pueden presentarse.

**Objetivo:** Demostrar la insuficiente utilización del tratamiento sintomático en pacientes con esclerosis múltiple.

**Métodos:** Se estudiaron 47 pacientes recibidos en una consulta nacional de esclerosis múltiple, en un periodo de dos años. Se interrogaron y examinaron. Los datos fueron recogidos en una encuesta y procesados estadísticamente contraponiendo los síntomas y signos específicos a los tratamientos utilizados.

**Resultados:** Se encontraron elevados porcentajes de pacientes con manifestaciones clínicas y sin el tratamiento indicado para rigidez, debilidad, ataxia, incontinencia y retención urinaria, disfunción sexual, constipación, fatiga, dolor y depresión.

**Conclusiones:** Comprobamos que existe una utilización insuficiente del tratamiento sintomático en pacientes con esclerosis múltiple.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple

### Abstract

**Background:** Multiple sclerosis is a chronic demyelinated disease which constitutes the first cause of neurological handicaps in young adult patients and has no curative treatment. There are other options in which treatment of great importance can be applied for each of the so many symptoms that may appear.

**Objective:** To show the insufficient utilization of symptomatic treatment in patients with multiple sclerosis.

**Methods:** 47 patients were studied in a national consultation of multiple sclerosis in a two-year period. They were interviewed and examined. The data were collected in a survey and statistically processed opposing the specific signs and symptoms to the treatments used.

**Results:** High percentages of patients with clinical manifestations and without the proper treatment for rigidity, weakness, ataxia, urinary retention and incontinence, sexual dysfunction, constipation, fatigue, pain and depression were found.

**Conclusions:** It was already proved that there is an insufficient utilization of symptomatic treatment in patients suffering from multiple sclerosis.

**Key words:** multiple sclerosis

### Aprobado:

**Correspondencia:** Erélido Hernández Valero. [erelido@yahoo.com](mailto:erelido@yahoo.com)

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) sólo disminuye la esperanza de vida en 6 ó 7 años respecto a la población general,<sup>1</sup> pero se considera la principal causa de invalidez neurológica en el adulto joven.<sup>2</sup>

En Cuba, que es un país tropical, tiene una incidencia de 10/100 000 habitantes.<sup>3</sup> Es una enfermedad hasta el momento incurable, pero dentro del tratamiento existen cuatro vertientes fundamentales: Tratamientos de base inmunológica, dentro de los cuales destacan el interferón beta, el acetato de glatiramer y más recientemente, el natalizumab para prevenir la progresión de la enfermedad y los corticoesteroides en el tratamiento del brote agudo; tratamiento sintomático;(TS) tratamiento rehabilitador y otras formas de tratamiento que incluyen diversas prácticas de corte empírico.

Dada la gran cantidad de síntomas que se pueden presentar en la EM, es muy importante el TS para aumentar la calidad de vida de estos pacientes. Este tratamiento se dirige directamente al alivio de los múltiples síntomas que produce la EM e implica la utilización de una gran cantidad de estrategias en las cuales se administran medicamentos, se indican ejercicios, aditamentos, etc. En nuestra práctica clínica nos percatamos del insuficiente empleo que se hace de estas utilidades, por lo que realizamos esta investigación para demostrar la insuficiente utilización del tratamiento sintomático en pacientes con esclerosis múltiple.

## MÉTODOS

Estudio descriptivo que incluyó una muestra de 47 pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de La Habana, Cuba en un periodo de dos años entre 2002 y 2004, muchos de los cuales provenían de otros centros asistenciales del país donde se habían atendido previamente, aunque en algunos casos el diagnóstico no se había concluido, el cual fue completado en la consulta especializada.

A todos los casos se le realizó un interrogatorio detallado y un examen físico completo lo cual tuvo lugar en una consulta médica especializada en EM. El diagnóstico se realizó teniendo en cuenta los criterios de McDonald.<sup>4</sup> Para la realización del trabajo los pacientes firmaron un documento de consentimiento informado donde se explicó el estudio y se les garantizó la no divulgación de los datos personales.

Mediante el interrogatorio a los pacientes o a sus cuidadores se recogieron los síntomas que había tenido previamente, durante los brotes y en periodos intercrisis; en algunos casos se incluyeron los signos presentes en el examen físico y los tratamientos previamente recibidos y actuales. Los síntomas analizados fueron: espasticidad, debilidad muscular, ataxia cerebelosa, trastornos esfinterianos urinarios y rectales, disfunción sexual, fatiga, dolor y depresión.

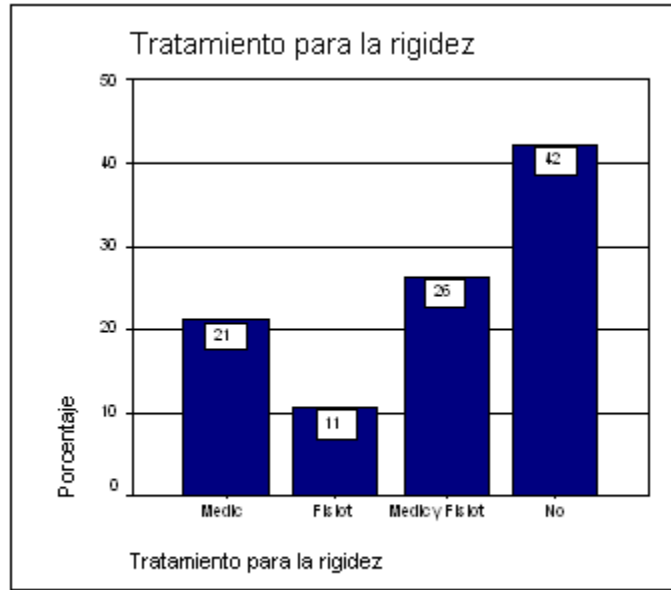
En el caso de la espasticidad y la debilidad muscular se sometió al paciente a una evaluación del defecto para evitar que se incluyeran pacientes que tenían el defecto neurológico a un nivel no susceptible de ser tratado. Así para la espasticidad, en cuanto al resultado del examen físico, se aplicó la escala de Ashworth<sup>5,6</sup> y se incluyeron los pacientes que tuvieran un escalado de 2 o más. Para la debilidad se aplicó la escala del Medical Research Council (MRC)<sup>7</sup> y se incluyeron, como positivos para el estudio los que tuvieran un escalado de 4 o menos para cualquiera de los cuatro miembros. En el caso del trastorno cerebeloso se tuvo en cuenta el temblor cerebeloso y la ataxia pero no aplicamos escalas para descartar los casos más ligeros dada la complejidad y el consumo de tiempo de aplicación de los instrumentos validados para este fin.

El tratamiento fue dividido, en ocasiones, en medicamentoso, fisioterapéutico o ambos para poder evaluar si existe un total aprovechamiento de las opciones disponibles.

Se confeccionó una base de datos en el procesador estadístico SPSS versión 11.0.1 con el cual se hizo el análisis de los mismos, contraponiendo los síntomas referidos por los pacientes y los datos objetivos del examen físico a la presencia o no de tratamiento específico. Los resultados se presentan en gráficos de por cientos y algunos síntomas fueron agrupados en tablas de números y por cientos. En casi todas las ocasiones se realizó prueba de Chi cuadrado teniendo en cuenta un nivel de confianza de p

## RESULTADOS

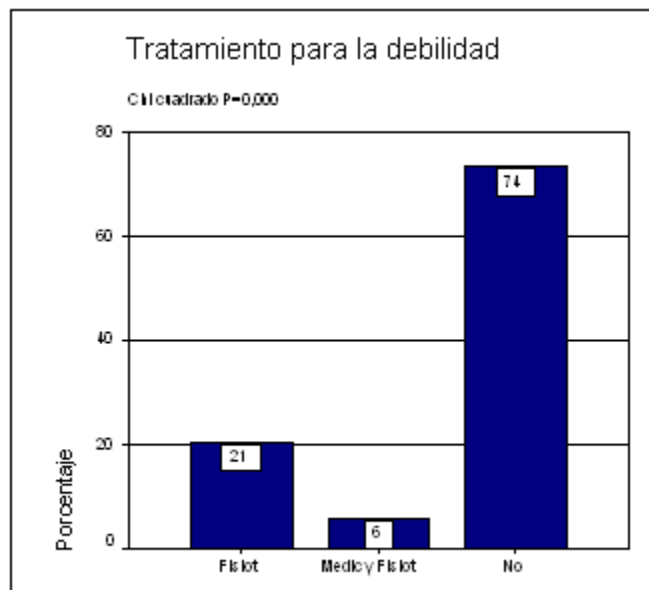
De los 47 pacientes de la muestra 19 presentaban espasticidad con una gradación de 2 o más en la escala de Ashworth. De este total, el 42 % no había recibido tratamiento; las opciones de medicamentos y rehabilitación combinadas fueron aprovechadas solo en el 26 % de los casos. (Gráfico 1)



**Gráfico No. 1.** Tratamiento para la rigidez

De la muestra, 34 pacientes tuvieron debilidad significativa durante la evolución de la enfermedad o se les encontró una paresia de 4 o menos en la escala de MRC. De estos, el 74 % no

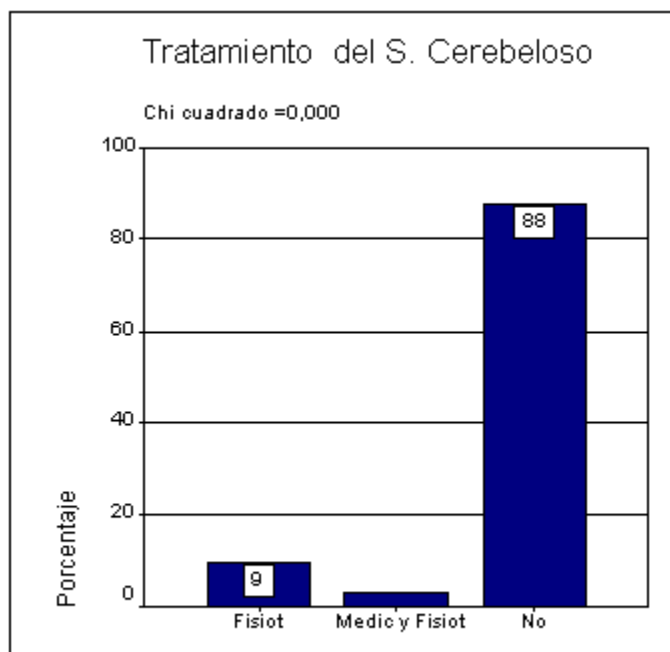
se benefició de ninguna opción terapéutica y solo el 6 % fue tratado con medicamentos y terapia física. El tratamiento medicamentoso aislado no se recibió por ninguno de los pacientes. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa. (Gráfico 2)



**Gráfico No. 2.** Tratamiento para la debilidad

Observamos 32 casos que presentaban alteraciones cerebelosas; de ellos, el 88 % no había recibido ninguna clase de tratamiento

específico y en ninguno se empleó la combinación de tratamiento medicamentoso y fisioterapéutico, demostrándose una diferencia estadísticamente significativa. (Gráfico 3)



**Gráfico No. 3.** Tratamiento del síndrome cerebeloso

La incontinencia urinaria, síntoma tan frecuente en la EM y casi siempre susceptible de ser tratada, no recibió TS en el 86,4 % de las veces

que se presentó. Se estudiaron 10 pacientes con retención urinaria y 15 con disfunción sexual todos sin TS y el 90,5 % de los pacientes que habían presentado constipación no habían recibido tampoco tratamiento. (Tabla 1)

**Tabla No.1.** Tratamiento para la incontinencia urinaria, retención urinaria, disfunción sexual y constipación

	Frecuencia	Porcentaje	
<b>Tratamiento para la incontinencia urinaria</b>			
Sí	3	13,6 %	
No	19	86,4 %	
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100,0 %</b>	<b>P=0.000</b>
<b>Tratamiento para la retención urinaria</b>			
No	10	100,0 %	P=0.000
<b>Tratamiento para la disfunción sexual</b>			
No	15		P=0.000
<b>Tratamiento para la constipación</b>			
Sí	2	9,5 %	
No	19	90,5 %	
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100,0 %</b>	<b>P=0.000</b>

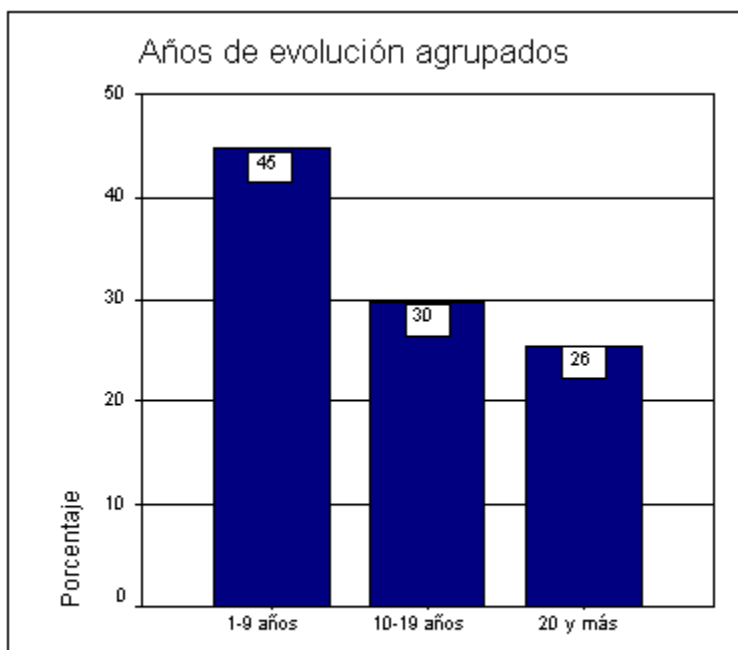
La fatiga dejó de tratarse en el 91,7 % de los casos, el dolor en el 62,5 % y la depresión en el 62 % de los casos de la muestra. (Tabla 2)

**Tabla No.2.** Tratamiento para la fatiga, el dolor y la depresión

	Frecuencia	Porcentaje	
<b>Tratamiento para la fatiga</b>			
Sí	1	8,3 %	
No	11	91,7 %	
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100,0 %</b>	<b>P=0.000</b>
<b>Tratamiento para el dolor</b>			
Sí	6	37,5 %	
No	10	62,5 %	
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100,0 %</b>	<b>P=0.01</b>
<b>Tratamiento para la depresión</b>			
Si	7	29,1 %	
No	17	70,9 %	
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100,0 %</b>	<b>P=0.001</b>

Al analizar los años de evolución de los pacientes, en tres grupos, comprobamos que un 26 % de los

pacientes tiene más de 20 años de evolución y un 56 % de los casos tiene 10 años o más de evolución de la enfermedad. (Gráfico 4)



**Gráfico No. 4.** Tiempo de evolución de la enfermedad, por grupos

**DISCUSIÓN**

La lesión de las fibras provenientes de la primera motoneurona trae consigo la liberación de la motoneurona inferior y la aparición de la espasticidad, que puede ser persistente (espasticidad tónica) o transitoria (espasticidad fásica). El baclofén, que se comienza a bajas dosis para posteriormente ascender hasta 120 mg/día y la tizanidina con efecto a nivel de los reflejos polisinápticos medulares, entre 2 y 24 mg/día, pueden ser las primeras opciones.<sup>8,9</sup>

El diazepam es un antiespástico potente pero produce mucha sedación y se reserva para casos rebeldes con otras medidas; además es muy útil para combinar con otros agentes de este grupo.<sup>8-10</sup>

El gabapentín resulta útil principalmente para el tratamiento de la espasticidad fásica con dosis de 300 a 3 600 mg/día.<sup>11</sup> Se han recomendado, además, los cannabinoides,<sup>12</sup> el dantrolene, la tolperisona y la clonidina pero estos últimos con menos evidencia.

Tiene mucho valor, sobre todo en nuestro medio, la fisioterapia ya que existen técnicas específicas para este fin como las de Bobath, Brunnstrom y Vojta<sup>13-15</sup> y otros como treadmill training<sup>16</sup> y

cooling therapy.<sup>17</sup>

Específicamente para los casos en que hay espasticidad focalizada resulta muy útil la toxina botulínica A.<sup>18,19</sup>

El baclofeno también puede usarse en administración entratecal con buenos resultados, mediante una bomba de infusión continua para casos con espasticidad intensa y selectiva de miembros inferiores.<sup>20</sup> El uso intratecal de acetónido de triamcinolona ha demostrado su eficacia.<sup>21</sup> En pacientes muy rebeldes se ha empleado la quimiodesnervación con fenol al 5 %<sup>22</sup> y la rizotomía.

Como se mostró en el gráfico 1 es elevado el porcentaje de pacientes que no han recibido tratamiento y bajo el de pacientes que reciben combinación de tratamiento medicamentoso y fisioterapéutico. Ciertamente hay algunos de estos medicamentos que no están disponibles habitualmente en nuestro medio como son el dantrolene y la tizanidina, aunque hay mecanismos oficiales de obtención y entrega gratuita a los pacientes. Pero la mayor parte si están a nuestra disposición, sobre todo la rehabilitación de lo cual existe una importante

red nacional.

La debilidad es otro de los síntomas discapacitantes de la EM, se plantea que todos los pacientes deben mantenerse en un régimen de ejercicios para mejorar esta condición, se ha informado la efectividad especial de los ejercicios aeróbicos.<sup>23</sup> Son utilizadas determinadas ortesis que deben ser fáciles de poner y retirar y preferiblemente aceptables cosméticamente.<sup>24</sup> Se emplean además las Aminopiridinas que son bloqueadores de los canales de potasio y aumentan la conducción de las fibras desmielinizadas.<sup>25</sup> En este sentido también se ha hecho poco con los pacientes estudiados y vemos que el 74 % de los casos no ha recibido medicación específica, reiteramos lo referente a la red nacional de rehabilitación. No existen las aminopiridinas en nuestro medio y eso justifica su escaso empleo.

La ataxia puede desarrollarse a partir de la lesión del cerebelo y vías cerebelosas y también por la desmielinización de los cordones posteriores de la médula espinal, esta no responde habitualmente a la medicación, pero existen series de ejercicios que pueden mejorar este trastorno, específicamente se invocan los ejercicios de Frenkel.<sup>26</sup> Vimos que el 88 % de nuestros pacientes, de 32 que presentaron ataxia o temblor cerebeloso, no habían recibido TS el cual depende más que todo de una adecuada orientación personal y familiar y de los ya mencionados centros de rehabilitación.

Los trastornos urinarios son, según muchos pacientes, los más discapacitantes después de la dificultad para la marcha y están dados por dos patrones clásicos: la vejiga flácida con micción por rebosamiento, micción imperiosa, aumento del residuo vesical; la vejiga espástica con heperreflexia vesical, disminución de la capacidad vesical, polaquiuria urgencia miccional e incontinencia; además está la disinergia vesical, en la que se pierde la coordinación entre el músculo detrusor y el esfínter uretral y aparece urgencia miccional, retardo del vaciamiento vesical, retención e incontinencia; por otra parte tenemos la mayor frecuencia de sepsis urinaria que ocurre en estos pacientes.

Para su tratamiento se debe, primero, eliminar cualquier infección, prevenir nuevas infecciones y controlar los síntomas neurológicos,<sup>27</sup> por tanto debe medirse el volumen residual y si es elevado es necesario tratar al paciente con acidificantes urinarios como la vitamina C o antisépticos como el hipurato de metenamina o el mandelato de

metenamina para prevenir las infecciones.<sup>28</sup> Cuando hay vejiga espástica y no se logra el adecuado almacenamiento de la orina pueden utilizarse anticolinérgicos como oxibutinina, tolterodina y trospiumchloride, resultando los dos últimos con menos efectos adversos,<sup>29</sup> la propiverina puede ser una opción actual.<sup>30</sup> Se ha empleado la vasopresina para reducir la irritabilidad vesical en horas de sueño.<sup>31,32</sup>

Cuando se trata de vejiga flácida se recomienda el cateterismo intermitente porque reduce los síntomas y las infecciones urinarias;<sup>33, 34</sup> también se puede emplear la maniobra de Credé,<sup>35</sup> en ocasiones es necesario la realización de vesicotomía suprapúbica,<sup>27</sup> son útiles además, en los hombres, los condones catéter para la incontinencia urinaria. Hemos visto en nuestro estudio que los pacientes que habían presentado incontinencia urinaria no se habían tratado en el 86,4 % de los casos y de 10 pacientes que habían aquejado retención urinaria ninguno fue tratado, sin que existan causas que lo justifiquen.

Los trastornos fecales pueden aparecer en pacientes con EM, fundamentalmente la constipación, pues está demostrado que después de las comidas hay, normalmente, un incremento de la motilidad colónica lo cual no se produce igual en pacientes con EM,<sup>36</sup> para la constipación se debe aumentar la ingestión de líquidos, incrementar la ingestión de fibra dietética utilizando productos como el salvado de trigo, pueden emplearse otros agentes como el aceite mineral, supositorios lubricantes y laxantes como el bisacodilo. La incontinencia fecal es más rara y se puede tratar con el uso regular de enemas evacuantes, supositorios de glicerina, además medicación anticolinérgica como propantelina e imipramina. Nosotros no tuvimos ningún caso que presentara incontinencia fecal pero e 21 casos que tuvieron constipación el 90,5 % no había recibido TS incluyendo una orientación dietética adecuada.

También muy importantes, en cuanto a discapacidad para el paciente, son las disfunciones sexuales,<sup>37</sup> en el hombre lo más frecuente es la disfunción sexual eréctil que se trata de manera efectiva con el sildenafil (Viagra)<sup>38</sup>

otras opciones son la papaverina o la prostaglandina (alprostadil) en inyección intracavernosa<sup>39</sup> o en supositorio intrauretral.<sup>40</sup> Para la mujer se emplean lubricantes vaginales, vibradores, etc. Ciertamente no están a nuestro alcance algunas opciones tan convenientes como el sildenafil e implementos vibradores para la

anorgasmia femenina pero esto no es suficiente para justificar que de 15 pacientes que habían presentado disfunción sexual ninguno había recibido tratamiento específico.

Existe un estudio que demostró que la fatiga es el síntoma primario que más interfiere con las actividades de la vida diaria.<sup>41</sup> Para su tratamiento hace falta orientar al paciente respecto a una adecuada planificación de los horarios de descanso y reparto durante el día de las actividades más agotadoras. Se prescribe el enfriamiento con agua fría en baños, bolsas o prendas en todo el cuerpo o en los miembros por periodos de aproximadamente 30 min.<sup>42,43</sup>

Hay algunos medicamentos que se consideran útiles para este síntoma como la amantadina,<sup>44,45</sup> la 4-aminopiridina,<sup>46</sup> el modafinil<sup>47</sup> y la acetil-L-carnitina.<sup>48</sup>

Encontramos 12 pacientes que habían presentado fatiga y de estos sólo 1 había recibido tratamiento lo cual incluye la orientación ya referida, la amantadina está plenamente disponible en nuestra red de farmacias y es empleada frecuentemente por los neurólogos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Se ha demostrado que aproximadamente la mitad de los pacientes con EM desarrolla algún tipo de dolor.<sup>49</sup> El tipo de dolor más común es el dolor producido por secuelas directas de la EM dentro de los cuales se encuentran: neuralgia del trigémino, signo de L'hermitte, neuritis óptica aguda, cefalea en relación con la desmielinización de tractos sensitivos cervicales o troncoencefálicos, discinesias paroxísticas, dolor talámico y polirradicular; estos, excepto el de la neuritis óptica que se debe tratar con metilprednisolona como un brote agudo de la EM,<sup>50</sup>

responden principalmente a medicamentos antiepilépticos como la carbamazepina, gabapentina, baclofeno, lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina.<sup>40,51</sup> También se han empleado con éxito los antidepresivos tricíclicos, principalmente la amitriptilina.<sup>52,53</sup> Existen algunas otras medidas menos socorridas.

El dolor debido a secuelas secundarias a la EM aparece por espasticidad, posturas inadecuadas e inmovilidad mantenidas crónicamente, lo cual provoca la degeneración de músculos y articulaciones; se debe tratar con medidas alternativas como acupuntura y masaje,<sup>54</sup> la rehabilitación correctora debe ser intensa y puede agregarse el ultrasonido terapéutico.<sup>55</sup> La

conducta medicamentosa se basa en el Paracetamol y los antierreumáticos no esteroideos.<sup>56</sup>

El 62 % de los casos que presentaron dolor en nuestra serie fueron, de alguna manera, tratados, esta cifra es superior a la mayoría de los demás elementos tenidos en cuenta en nuestro trabajo posiblemente por el estado de ansiedad que el síntoma dolor crea en la mayoría de los pacientes, no obstante casi un 40 % de los casos habían carecido de tratamiento previo.

Para la depresión no ha sido nunca difícil establecer una estrategia terapéutica pues los antidepresivos habituales pueden ayudar y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son una valiosa opción desde su entrada en el mercado. Aunque es muy frecuente la utilización de estos fármacos, el 72,7 % de los pacientes nuestros que presentaban depresión no habían recibido TS, aclaramos que no le aplicamos ninguna escala validada para demostrar la presencia de este síntoma, solo nos basamos en el interrogatorio.

Hemos querido resaltar la prolongada evolución de muchos de nuestros pacientes para hacer notar que no ha sido por poco tiempo de evolución que los pacientes han quedado sin el total beneficio del TS.

## CONCLUSIONES

Consideramos que este trabajo demuestra un deficiente empleo de las opciones terapéuticas de tipo sintomático para la EM, esta situación debería mejorar para incrementar la calidad de vida de estos pacientes que alcanzan un variable y significativo grado de discapacidad en edades relativamente tempranas de la vida, además debemos tener en cuenta que es una afección para la cual no contamos todavía con un tratamiento curativo y quedan aspectos de su fisiopatología que no son aún bien entendidos, por lo cual puede tardar mucho tiempo hasta que podamos resolver definitivamente este problema científico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, Paty DW. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*. 1992 ; 425: 991-994.
2. Whetten-Goldstein K, Sloan FA. Goldstein LB,



- Kulas ED. A comprehensive assessment of multiple sclerosis in the United States. *Mult Scler.* 1998 ; 4: 419-25.
3. Cabrera Gómez JA, López O. Morbilidad por enfermedades neurológicas en el Servicio de Neurología. Estudio de un quinquenio. *Rev Cubana Med.* 1990 ; 29: 161-72.
4. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD, et.al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of MS. *Ann Neurol.* 2001 ; 50: 121-7.
5. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner.* 1964 ; 192: 5402.
6. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther.* 1987 ; 67: 2067.
7. Medical Research Council of the UK. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Memorandum N0. 45. London: Pendragon House. 1976 p.67.
8. Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. 2002 ; 4 (8): 319-29.
9. Shakespeare DT, Boggild M. Young review. *Mult Scler.* 2002 ; 8: 319-329.
10. The Cochrane Database of Systematic Reviews. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. Oxford: Cochrane Database; 2003. Issue 4. Art. No: CD001332. Disponible en: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001332/frame.html>.
11. Davidoff RA. Antispasticity drugs: mechanisms of action. *Ann Neurol.* 1995 ; 17: 107-16.
12. Cutter NC, Scott DD, Johnson JC, Whiteneck G. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000 ; 81: 164-169.
13. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003 ; 362: 1517-1526.
14. Smedal T, Lygren H, Myhr KM, Moe-Nilssen R, Gjelsvik B, Gjselvik O, Strand LI. Balance and gait improved in patients with MS after physiotherapy based on the Bobath concept. *Physiother Res Int.* 2006 ; 11 (2): 104-16.
15. Kawahira K, Shimodozono M, Ogata A, Tanaka N. Addition of intensive repetition of facilitation exercise to multidisciplinary rehabilitation promotes motor functional recovery of the hemiplegic lower limb. *J Rehabil Med.* 2004 ; 36 (4): 159-64.
16. Patel DR. Therapexomitepcutic interventions in cerebral palsy. *Indian J Pediatr.* 2005 ; 72 (11): 979-83.
17. Hesse S, Konrad M, Uhlenbrock D. Treadmill walking with partial body weight support versus floor walking in hemiparetic subjects. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000 ; 80: 421-427.
18. Allison SC, Abraham LD. Sensitivity of qualitative and quantitative spasticity measures to clinical treatment with cryotherapy. *Int J Rehabil Res.* 2001 ; 24: 15-24.
19. Kabus C, Hecht M, Japp G, Jost WH, Pohlau D, Stuckrad J. Botulinum toxin in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253 Suppl 1:126-8.
20. Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B, et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 ; 68: 707-712.
21. Middel B, Kuipers-Upmeijer H, Bouma J, Staal M, Oenema D, Postma T, et al. Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997 ; 63: 204-209.
22. Hoffmann V, Schimrigk S, Islamova S, Hellwig K, Lukas C, Brune N, et al. Efficacy and safety of repeated intrathecal triamcinolone acetone application in progressive multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2003 ; 211: 81-84.
23. Gallien P, Nicolas B, Rubineau S, Petrilli S, Houedakor J, Durufe A. Physical training and multiple sclerosis. *Ann Readapt Med Phys.* 2007 ; 50 (6): 373-6.

24. Chartier-Kastler E, Ruffion A. The diagnostic approach in neurourology. *Prog Urol.* 2007 ; 17 (3): 339-43.
25. Terre-Boliart R, Orient-Lopez F. Rehabilitation therapy in multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2007 ; 44 (7): 426-31.
26. Davis FA, Stefoski D, Rush J. Orally administered 4-aminopyridine improves clinical signs in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1990 ; 27: 186-92.
27. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T, Campagnolo D. Disparities in the management of multiple sclerosis-related bladder symptoms. *Neurology.* 2007 ; 68 (23): 1971-8.
28. Nortvedt MW, Riise T, Frugard J, Mohn J, Bakke A, Skar AB, et al. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Mult Scler.* 2007 ; 13 (1): 106-12.
29. Samson G, Cardenas DD. Neurogenic bladder in spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2007 ; 18 (2): 255-74.
30. Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Moore K. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. Oxford: Cochrane Database; 2002. Issue 3. Art. No. CD003781. Disponible en:<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003781/frame.html>.
31. Stohrer M, Madersbacher H, Richter R, Wehnert J, Dreikorn K. Efficacy and safety of propiverine in SCI-patients suffering from detrusor hyperreflexia - a doubleblind, placebo-controlled clinical trial. *Spinal Cord.* 1999 ; 37: 196-200.
32. Valiquette G, Meade-D Alisera P, Herbert J. Double-blind crossover trial of DDAVP for nocturia in MS. *Neurology.* 1993; 43(suppl 2):A281.
33. Hoverd PA, Fowler CJ. Desmopressin in the treatment of daytime urinary frequency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998 ; 65: 778-80.
34. Diokno AC, Childs SJ. Clean intermittent catheterization in urinary tract infection management. *Infect Surg.* 1985 ; 4: 185-90.
35. Oakeshott P, Hunt GM. Intermittent self catheterization for patients with urinary incontinence or difficulty emptying the bladder. *Br J Gen Pract.* 1992 ; 42: 253-255.
36. Klanna OP. Nonsurgical Therapeutic modalities. In: Krane RJ, Siroky MB, eds. *Clinical Neuro-urology.* Boston: Little, Brown. 1979 p.139-96.
37. Glick ME, Meshikimpoor H, Halderman S. Colonic dysfunction in multiple sclerosis. *Gastroenterology.* 1982 ; 83: 1002-7.
38. Kalb R, La Rocca N, Kaplan S. Sexuality. In: Scheinberg L, Holland NJ, eds. *Multiple Sclerosis.* 2nd ed. 1987 p.177-96.
39. Viera AJ, Clenney TC, Shernerberger DW, Grea FF. Newer pharmacologic alternatives for erectile dysfunction. *Am Fam Physician.* 1999 ; 60 (4): 1159-66.
40. Chao R, Clowers DE. Experience with intracavernosal tri-mixture for the management of neurogenic erectile dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994 ; 75: 276-278.
41. Shapiro RT. *Symptom Management in Multiple Sclerosis.* 3rd ed. New York: Demos Publication. 1998
42. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1984 ; 65: 135-8.
43. Beenakker EA, Parina TI, Hartgring A, Teelken A, Arutjunyan AV, De Keyser J. Cooling garment treatment in MS: clinical improvement and decrease in leukocyte NO production. *Neurology.* 2001 ; 57: 892-894.
44. NASA MS Cooling Study Group. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology.* 2003 ; 60: 1955-1960.
45. Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 1985 ; 12: 251-4.
46. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: Results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology.* 1995 ; 45: 1956-61.
47. Rossini PM, Pasqualetti P, Pozzilli C, Grasso

- MG, Millefiorini E, Graceffa A, et al. Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, doubleblind, placebo-ontrrolled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. *Mult Scler.* 2001 ; 7: 354-358.
48. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 ; 72: 179-183.
49. Tomassini V, Pozzilli C, Onesti E, Pasqualetti P, Marinelli F, Pisani A, et al. Comparison of the effects of acetyl l-carnitine and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of a pilot, randomised, double-blind, crossover trial. *J Neurol Sci.* 2004 ; 218: 103-108.
50. Stenager E, Knudsen I, Jensen K. Acute and Chronic pain syndromes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1991 ; 84: 197-200.
51. Rieckmann P, Toyka KV. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. New aspects and practical application. *J Neurol.* 2004 ; 251: 1329-1339.
52. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. Oxford: Cochrane Database; 2000. Issue 3. Art. No.: CD001133. Disponible en: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001133/frame.html>. Last accessed. 2005 Ago 3
53. Backonja M. Anticonvulsants for the treatment of neuropathic pain syndromes. *Curr Pain Headache Rep.* 2003 ; 7: 39-42.
54. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacologic treatment of pain in olynuropathy. *Neurology.* 2000 ; 55: 915-920.
55. Furlan AD, Brosseau L, Imamura M, Irvin E. Massage for lowback pain. Oxford: Cochrane Database; 2002.Issue 2. Art. No.:CD001929. Disponible en: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001929/frame.html>.
56. Philadelphia Panel. Philadelphia Panel evidence-based clinical practice guidelines on selected rehabilitation interventions for shoulder pain. *Phys Ther.* 2001 ; 81: 1719-1730.
57. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Leitlinien zur Therapie degenerativer Gelenkerkrankungen (in German). Detabase en Internet. Last access: agosto de 2005.Disponible en: [http://www.akdae.de/35/10Hefte/87\\_Gelenkerkrankungen\\_2001\\_2Auflage.pdf](http://www.akdae.de/35/10Hefte/87_Gelenkerkrankungen_2001_2Auflage.pdf).