

Alteraciones del sueño y sus consecuencias sobre la Calidad de Vida en la Esclerosis Múltiple

Joaquín Mateu-Mollá^{ab*}, Laura Lacomba-Trejo^{ab} & Selene Valero-Moreno^a
Universidad de Valencia^a

Consorcio Hospital General Universitario de Valencia^b

*Contacto: joaquinmateupsicologo@gmail.com

Resumen: La Esclerosis Múltiple (EM) es una patología del sistema nervioso que puede comprometer la calidad de vida de las personas que la padecen. La expresión clínica de la misma es muy compleja y abarca numerosas áreas, incluyendo las alteraciones del sueño. Este último síntoma, más frecuente entre personas con EM que en la población general, puede tener un impacto notable sobre el bienestar emocional y la calidad de vida, así como traducirse en una fatiga más intensa y un deterioro más pronunciado de las funciones cognitivas. El propósito de nuestro trabajo es explorar esta realidad en una muestra de 55 sujetos con diagnóstico de EM, clasificados según la presencia o ausencia de dificultades para alcanzar un descanso reparador. Para ello se utilizará un cuestionario diseñado *ad hoc* para valorar los problemas del sueño, así como el MSQOL-54 para explorar las áreas más relevantes de la calidad de vida en esta patología, y se realizará un análisis de comparación de medias múltiple (ANOVA). Nuestros resultados indicaron que los sujetos con diagnóstico de EM y problemas de sueño presentaban una alteración más notable de la calidad de vida que aquellos que refirieron un sueño reparador, especialmente en las áreas vinculadas a las funciones físicas y la cognición. Es necesario, por lo tanto, evaluar su presencia en esta población.

Palabras clave : Esclerosis múltiple, calidad de vida, alteraciones del sueño, función cognitiva, fatiga

Title : Sleep Disorders and its Consequences upon Quality of Life of Patients with Multiple Sclerosis

Abstract : Multiple Sclerosis (MS) is a nervous system pathology that can involve quality of life of people who suffer it. Its clinical expression is very complex and encompasses several areas, including sleep disorders too. This problem, more common in MS patients than in general population, may impact heavily on emotional wellbeing and quality of life, comprehending more intense fatigue and cognitive function deterioration. The aim of our study is to explore this topic on a 55 patients sample with MS diagnosis, classified by presence or absence of sleeping problems. For doing that, we will administrate a especially designed survey (MSQOL-54) for assessing quality of life (QOL) on this population, making a multiple comparison analysis through One Way ANOVA. Our results show that MS subjects with sleeping issues have a higher QOL alteration than those who doesn't have this comorbidity, especially in physical and cognitive areas. Because of this, it's very important to explore its presence on this population.

Keywords: Multiple sclerosis, quality of life, sleep disorders, cognitive function, fatigue

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central con componentes inflamatorios y autoinmunes. Afecta a adultos jóvenes (especialmente a las mujeres, en proporción 2:1 aproximadamente). Es la causa de discapacidad más frecuente para este periodo etario, después de los accidentes de tráfico (Domínguez, Morales, Rossiere, Olan y Gutiérrez, 2012).

A nivel anatomopatológico se observa una destrucción de las vainas de mielina objetivable por resonancia magnética, así como un deterioro de las fibras nerviosas axonales que estas recubren (Kimbrough y Braley, 2017), lo que propicia una declive físico acumulativo en el devenir del tiempo (pues obstaculiza la actividad eléctrica saltatoria que posibilitaría las sinapsis). En estos pacientes, la discapacidad objetiva se puede valorar a través de la Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke, 1983).

Según la expresión particular de su clínica, se distinguen cuatro modalidades concretas de EM: remitente recurrente (síntomatología neurológica aguda, seguida por un periodo de recuperación parcial), progresiva primaria (evolución continuada del deterioro físico desde el inicio), progresiva secundaria (tras un periodo de presentación en forma de brotes intermitentes, conversión a una fase insidiosa) y progresiva recurrente (combinación de episodios agudos y evolución continuada, lo que genera un deterioro superior) (Leary, Porter y Thompson, 2015). El subtipo remitente recurrente es el más común, al representar aproximadamente el 85% del total de los casos (Domínguez et al., 2012).

Los síntomas que propicia la enfermedad son diversos, y comprometen áreas tales como el equilibrio (Zeigelboim et al., 2008), la función vesical (por disinergia detrusor esfínter) (Gamé, Fowler y Panicker, 2010), la visión (neuritis óptica, pérdida de agudeza visual, diplopía y algia periocular) (Graves y Valcer, 2010), la función intestinal (estreñimiento/diarrea) (Gulick y Namey, 2012), la sensibilidad (alteraciones sensitivas que pueden alcanzar la entidad de una anestesia completa) (Sharif- Al Hoseini, Rahimi-Movaghar y Vaccaro, 2012), la vitalidad/energía (tanto física como psíquica) (Fazli y Shayesteh-Azar 2013) y la motricidad (pérdida de fuerza, temblor y dificultades para la deambulaci3n) (Kasser y Jacobs, 2014). Tambi3n puede generar dolor (tanto musculoesquel3tico como neurop3tico) (Saiffudin, Louisa, Amatya y Khan, 2014).

Otro de los fen3menos clínicos habituales en la EM, cuya contribuci3n al deterioro de la calidad de vida puede ser muy relevante, es la alteraci3n en las fases del sueño (Veauthier, Gaede, Radbruch, Klaus-Dieter y Friedemann, 2015). Existe un amplio consenso sobre que este es m3s habitual en pacientes con diagn3stico de EM (27%-54%) que en la poblaci3n general (Merlino, Fratticci y Lenchig, 2009). Adem3s, muchos estudios la han relacionado con índices superiores de fatiga (Carnicka, Kollar, Siarnik, Krizova, Klobucnikova y Turcani, 2015), dolor (Fleming y Pollack, 2005) depresi3n/ansiedad (Braga, Prado, Bichueti y Oliveira, 2014) y declive de la calidad de vida relacionada con la salud (Pokryszko-Dragan, Bilinska, Gruzka, Biel, Kaminska y Konieczna, 2013).

Se han propuesto diferentes mecanismos fisiológicos para explicar tanto la relación que se establece entre la EM y las alteraciones del sueño como la que pudiera existir entre esta última y la erosión de la calidad de vida, por ejemplo: reducción en la actividad del núcleo supraquiasmático por daños en el nervio óptico (Taphoorn et al., 1993), niveles elevados de citoquinas proinflamatorias (Irwin et al., 2008) y compromiso en los niveles de secreción de melatonina (Melamud, Golan y Luboshitzky, 2012). Es, por tanto, un síntoma de compleja etiología con enorme capacidad para generar un impacto emocional en el paciente e interactuar con otros problemas clínicos.

También existen estudios en pacientes con EM que destacan el deterioro de determinadas funciones cognitivas: memoria visual y verbal, atención, velocidad del procesamiento de la información y memoria de trabajo; asociadas a disomnias (Braley, Kratz, Kaplish, Ronald y Chervin, 2016). Las alteraciones del sueño pueden dificultar la participación de los pacientes en sus actividades de la vida diaria (ABVD), disminuyendo su nivel de satisfacción.

Aun con todo, la prevalencia y alcance de los problemas del sueño en cuanto a su impacto sobre la calidad de vida no han recibido todavía una atención exhaustiva, siendo un fenómeno infradiagnosticado en personas que padecen EM, especialmente en Europa oriental y América del Norte (Marrie et al., 2015). Por este motivo, nuestro estudio pretende explorar el efecto de las dificultades para dormir sobre una constelación

de variables relacionadas con la calidad de vida de estos pacientes, incluyendo asimismo la fatiga y la percepción subjetiva de la función cognitiva.

Método

Diseño

La presente investigación sigue una metodología descriptiva y transversal. La recogida de datos se realizó en un único momento temporal.

Participantes

En esta investigación participaron un total de 55 sujetos con diagnóstico de EM, derivados desde el servicio de Neurología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV) (65,45% mujeres, con edad media de 42,04 años). Tras la firma del consentimiento informado, fueron clasificados en distintos subgrupos según la presencia o ausencia de alteraciones del sueño en cualesquiera de sus fases. Todos ellos satisficieron los requisitos para participar en el presente estudio, siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión : 1) haber sido diagnosticado de EM según los criterios de McDonald (2010), 2) tener entre 18-65 años, 3) no padecer enfermedad psiquiátrica y 4) nivel de discapacidad entre 1 y 7. Los niveles de discapacidad se determinaron previamente mediante la escala EDSS (por la Unidad de Neurología), siendo esta una herramienta que cuantifica los niveles objetivos de discapacidad según criterios médicos (tales como la pérdida de visión o el daño sobre estructuras nerviosas).

Técnicas de recolección de datos

Se diseñó una entrevista ad hoc dirigida a recoger las variables sociodemográficas del paciente más relevantes para nuestro estudio. En esta se exploraba, adicionalmente, la presencia de síntomas sugerentes de alguna alteración específica en las fases del sueño (inicio, mantenimiento y despertar precoz), criterio que posteriormente fue utilizado como variable de clasificación. Además, se utilizó:

Calidad de Vida Relacionada con la Salud.

Se evaluó mediante la Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQOL-54) (Vickrey y Aymerich, 1995). Este cuestionario tiene como objetivo evaluar los aspectos más relevantes de la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de EM, a través de 54 ítems de respuesta múltiple (con puntuaciones del 0 al 100). Para ello, utiliza como base la herramienta SF-36, a la que añade 18 reactivos para la valoración de problemáticas habituales en esta enfermedad. Las subescalas que lo comprenden son las siguientes (entre paréntesis los índices de fiabilidad obtenidos en el presente estudio) (Vickrey et al., 1995):

Salud Física: preservación o afectación de funciones físicas tales como la motricidad o la fuerza ($\alpha=0,90$).

Limitaciones por problemas físicos: inconvenientes para el normal desarrollo de ABVD como consecuencia del compromiso de la salud física ($\alpha=0,91$).

Dolor: percepción de la intensidad del dolor y de su interferencia ($\alpha=0,92$).

Percepción del estado de salud: evaluación que hace la persona sobre su salud en términos generales, y la probabilidad de que ésta mejore o empeore ($\alpha=0,81$).

Vitalidad: sentimientos de fatiga y agotamiento o, por el contrario, entusiasmo y energía ($\alpha=0,77$).

Función Social: grado en el que las limitaciones, debidas tanto a problemas físicos como psicológicos, interfieren en las actividades sociales del paciente ($\alpha=0,65$).

Limitaciones por problemas emocionales: dificultades que ha sufrido la persona en el trabajo, o en otras actividades de la vida diaria, a causa de su malestar psicológico ($\alpha=0,90$).

Bienestar emocional: sensaciones de alegría o entusiasmo. Sentimiento íntimo de satisfacción ($\alpha=0,84$).

Malestar vinculado al estado de la salud: preocupación por el estado de salud, sensación asociada de frustración ($\alpha=0,96$).

Función cognitiva: valoración subjetiva de los cambios que se aprecian en dominios tales como la memoria, la atención y la concentración ($\alpha=0,86$).

Función sexual: Evaluación subjetiva del grado de preservación de la respuesta fisiológica propia de cada una de las fases de la actividad sexual ($\alpha=0,87$).

Los niveles de consistencia interna (alfa de Cronbach) son adecuados, similares a los descritos por los autores en su estudio original de validación (0,76-0,96) (Vickrey et al., 1995).

Resultados

Los sujetos seleccionados para este estudio mostraron un nivel de discapacidad objetiva (EDSS) de 3,17 puntos como promedio (rango 1-7), con una edad para el debut de la patología de 35,02 años y un tiempo de evolución para la misma de 7,02 años (Tabla 1).

Tabla 1. Nivel de discapacidad, edad de inicio de la EM y años de evolución

	Media	DT
NIVEL DE DISCAPACIDAD (EDSS)	3,17	1,80
EDAD DE INICIO DE LA EM	35,02	9,27
AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LA EM	7,02	6,37

La valoración de la presencia de problemas para dormir reveló que solo el 18,18% de la muestra no expresó queja alguna sobre este extremo, distribuyéndose el porcentaje restante (81,82%) entre los problemas de conciliación, las interrupciones del sueño, el despertar precoz y la presencia combinada de dos o más de las dificultades anteriormente mencionadas; tal y como se describe en la Figura 1.

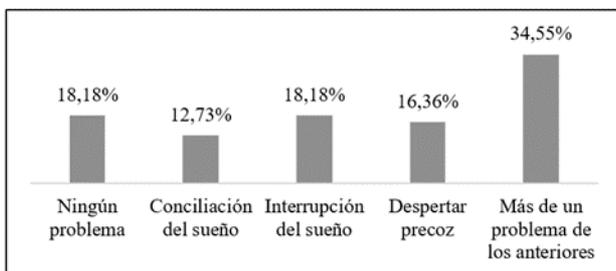


Figura 1 : Distribución de los problemas de sueño en la muestra de pacientes con EM.

En cuanto al componente físico de la calidad de vida, el subgrupo de pacientes que dormía sin dificultad mostró mejores puntuaciones en todos los factores sometidos a análisis (excepto la interferencia del dolor) (Tabla 2).

Tabla 2 : Datos descriptivos para todos los factores relacionados con los componentes físicos de la calidad de vida incluidos en el cuestionario MSQOL-54

		DESCR.	
		M	DT
PERCEPCION DE LA SALUD	1 Ningún problema	49,50	24,66
	2 Conciliación	38,57	24,95
	3 Mantenimiento	26,00	19,55
	4 Despertar precoz	47,22	26,82
	5 Más de un problema	28,95	16,55
SALUD FISICA	1 Ningún problema	76,50	20,96
	2 Conciliación	70,71	24,40
	3 Mantenimiento	37,50	26,38
	4 Despertar precoz	45,56	24,30
	5 Más de un problema	59,21	21,56
LIMIT. FISICAS	1 Ningún problema	60,00	47,43
	2 Conciliación	35,71	47,56
	3 Mantenimiento	15,00	31,62
	4 Despertar precoz	11,11	18,16
	5 Más de un problema	13,16	29,31
VITALIDAD	1 Ningún problema	48,00	21,70
	2 Conciliación	40,00	18,48
	3 Mantenimiento	37,20	25,16
	4 Despertar precoz	37,33	24,66
	5 Más de un problema	34,79	22,64
FUNCION SOCIAL	1 Ningún problema	71,67	26,70
	2 Conciliación	77,38	19,57
	3 Mantenimiento	40,83	26,19
	4 Despertar precoz	60,19	23,12
	5 Más de un problema	51,32	17,84
DOLOR	1 Ningún problema	69,17	25,39
	2 Conciliación	62,38	33,80
	3 Mantenimiento	47,17	28,37
	4 Despertar precoz	53,70	31,28
	5 Más de un problema	46,05	28,09
FUNCION SEXUAL	1 Ningún problema	83,25	31,69
	2 Conciliación	49,79	39,88
	3 Mantenimiento	64,03	37,49
	4 Despertar precoz	41,42	31,07
	5 Más de un problema	54,59	28,89

Un análisis minucioso de estos datos, cuyo propósito consistiera en determinar la existencia de diferencias estadísticamente relevantes entre los subgrupos de pacientes con EM (a través del uso del procedimiento ANOVA de un factor), obtuvo resultados significativos (Tabla 3). Los pacientes con EM que referían un descanso

reparador mostraban una percepción de la salud más positiva que los que indicaban despertares frecuentes durante la noche (interrupción del ciclo de sueño). Además, señalaban sentirse más capaces de realizar actividades que requerían desplazamientos o transferencias, así como una interferencia inferior de la enfermedad sobre su capacidad para realizar tareas moderadamente demandantes. Paralelamente, los individuos con problemas para mantener el sueño mostraron un declive más pronunciado de la función social que los sujetos sin problemas para dormir. Por último, en cuanto a la percepción de limitaciones físicas (problemas para participar en las ABVD debido a los correlatos orgánicos de la EM), los subgrupos que obtuvieron peores puntuaciones fueron los que presentaban una combinación de alteraciones del sueño (dos o más) y los que indicaban despertarse antes de lo deseado. En ambos casos, el impedimento para desarrollar actividades cotidianas fue mayor que el referido por las personas que dormían sin dificultades reseñables (Tabla 3).

Tabla 3 : Resultados de la prueba ANOVA (post hoc Bonferroni) en las dimensiones físicas de la calidad de vida incluidas en MSQOL-54

	F	BONFERRONI
PERC. SALUD	2,65*	Ningún problema > Mantenimiento
SALUD FÍSICA	2,75*	Ningún problema > Mantenimiento
LIM. FÍSICAS	3,78**	Ningún problema > Despertar precoz Ningún problema > Más de un prob.
VITALIDAD	0,49	/
FUNC. SOCIAL	4,18**	Ningún problema > Mantenimiento
DOLOR	1,33	/
FUNC. SEXUAL	2,29	/

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p < 0,001$

En cuanto a las dimensiones psicológicas incluidas en la batería MSQOL-54, observamos nuevamente que los pacientes sin obstáculos para dormir obtenían puntuaciones superiores a las del resto de los grupos en todos los factores (excepto el bienestar emocional) (Tabla 4).

Tabla 4 : Datos descriptivos para todos los factores relacionados con los componentes psicológicos de la calidad de vida incluidos en el cuestionario MSQOL-54

		DESCR.	
		M	DT
LIMIT. EMOCIONAL	1 Ningún problema	86,67	32,20
	2 Conciliación	57,14	46,00
	3 Mantenimiento	33,33	41,57
	4 Despertar precoz	29,63	38,89
	5 Más de un problema	28,07	44,81
BIENESTAR EMOCIONAL	1 Ningún problema	57,60	24,45
	2 Conciliación	62,86	19,96
	3 Mantenimiento	45,20	18,48
	4 Despertar precoz	41,78	20,01
	5 Más de un problema	36,42	26,02
MALESTAR RELACIONADO CON LA SALUD	1 Ningún problema	64,00	30,44
	2 Conciliación	58,57	37,83
	3 Mantenimiento	41,50	27,49
	4 Despertar precoz	39,44	33,58
	5 Más de un problema	37,63	27,40
FUNCION COGNITIVA	1 Ningún problema	67,50	24,41
	2 Conciliación	45,00	31,62
	3 Mantenimiento	38,50	22,37
	4 Despertar precoz	36,11	19,65
	5 Más de un problema	39,74	20,65
VALORACION GENERAL DE LA CALIDAD DE VIDA	1 Ningún problema	63,00	17,96
	2 Conciliación	62,00	26,32
	3 Mantenimiento	50,15	20,25
	4 Despertar precoz	58,00	12,79
	5 Más de un problema	56,22	18,06

Como detalla la prueba ANOVA (Tabla 5), las diferencias significativas se ubicaron en las limitaciones por aspectos emocionales, viéndose que los pacientes con múltiples dificultades para dormir obtenían peores puntuaciones que los que dormían sin dificultad. Lo mismo se observó en la función cognoscitiva, al reseñarse quejas más importantes en el subgrupo con despertar precoz y en el presentaba una combinación de dos o más problemas del sueño.

Tabla 5 : Resultados de la prueba ANOVA (post hoc Bonferroni) en las dimensiones psicológicas de la calidad de vida incluidas en MSQOL-54

	F	BONFERRONI
LIM. EMOCION.	3,96**	Ningún problema > Más de un <u>prob.</u>
BIENESTAR	2,50	/
MAL. SALUD	1,69	/
FUNC. COGNIT.	3,15*	Ningún problema > Despertar precoz Ningún problema > Más de un <u>prob.</u>
VALOR. GENER.	0,91	/

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p < 0,001$

Discusión

Las alteraciones del sueño son un problema común entre personas con diagnóstico de EM. En nuestra muestra encontramos una prevalencia superior a la descrita en estudios precedentes, lo que da buena cuenta de la importancia de esta comorbilidad (Merlino et al., 2009).

De forma consistente con resultados previos en lo relativo a su capacidad para comprometer la calidad de vida de los pacientes afectados por esta patología (Pokryszko-Dragan et al., 2013), observamos que los individuos con un descanso reparador obtienen mejores puntuaciones en la práctica totalidad de los factores del MSQOL-54, alcanzando entidad de relevancia estadística en un conjunto amplio de éstos (con énfasis en los relacionados con aspectos físicos y la función cognoscitiva).

Los resultados más relevantes se aglutinan, especialmente, en los factores integrados en el componente físico de la calidad de vida. Según nuestros datos, los pacientes que duermen sin dificultad tienen una percepción más positiva de

su salud física y una mayor preservación de su función social, en comparación con aquellos que señalan interrupciones en su ciclo del sueño. Este hallazgo implica a dos de las problemáticas más frecuentes en la EM (deterioro del estado de salud y declive pronunciado de las relaciones interpersonales), y sugiere que esta modalidad de disomnia podría contribuir a su presentación o su exacerbación (al menos en lo referente a la valoración subjetiva de las mismas).

Las restricciones en las posibilidades físicas y en el tiempo compartido con los demás son dos variables de gran relevancia para la percepción positiva de la calidad de vida. Además, pueden explicar parcialmente la alta prevalencia de síntomas psicopatológicos en esta población, vinculados a la pérdida de oportunidades para recibir un adecuado apoyo social (elemento de amortiguación). Por lo tanto, pueden articularse como un mecanismo para esclarecer la conocida relación entre las disomnias y psicopatologías como la depresión mayor o la ansiedad en el contexto de la EM (Braga et al., 2014).

Por último, los pacientes con EM que tienen más de una afectación del sueño y quienes presentan despertar precoz, ven más afectadas su calidad de vida, reduciendo su participación en las ABVD. Por ello, es interesante proyectar futuras investigaciones que puedan clarificar los sustratos subyacentes a este hallazgo y la posible conexión con una situación menos favorable del estado de la salud (como un mayor nivel de discapacidad).

En cuanto a las dimensiones psicológicas de la calidad de vida, encontramos diferencias de relevancia en dos factores : las limitaciones para participar en ABVD por cuestiones de naturaleza emocional y la función cognitiva subjetivamente percibida. Más concretamente, los pacientes que emiten quejas en torno a dos o más problemas del sueño refieren sentirse emocionalmente más desbordados y experimentar un deterioro más severo de funciones cognitivas como la memoria o la atención, lo que alinea nuestros resultados con evidencias previas (Braley et al., 2016).

Existe amplia evidencia de que los procesos neurológicos que concurren durante el sueño son esenciales para la adecuada preservación de los mecanismos neuroplásticos, así como para el equilibrio emocional (Melamud et al., 2012). En este mismo sentido, los pacientes que refirieran una alteración compleja de su capacidad para dormir pueden mostrar una mayor alteración en sus procesos cognitivos elementales, lo que se traduce en una percepción menos optimista de sus capacidades cognitivas, es decir, un peor desempeño en tareas de evocación mnésica o en funciones ejecutivas como la atención y la concentración.

Ahora bien, en nuestro estudio no observamos una mayor fatiga en los pacientes con problemas de sueño, tal y como señalaba la literatura anterior (Canicka et al., 2015). Asimismo, nuestros pacientes tampoco mostraron mayor dolor físico asociado a problemas del sueño, como destacan otros estudios (Fleming et al., 2005).

En suma, los problemas de sueño generan un importante impacto sobre la calidad de vida del paciente con EM, que se hace extensible principalmente a los aspectos físicos de la misma (así como a la función cognoscitiva). Nuestros resultados sustentan la necesidad de explorar en mayor detalle su presencia en los protocolos de evaluación e intervención, con el objetivo de minimizar el impacto de los mismos sobre la vida del paciente y de su entorno familiar. Asimismo, consideramos necesario investigar en mayor profundidad la relación entre el dolor y la fatiga/cansancio con los problemas de sueño en esta enfermedad, puesto que los datos obtenidos en este estudio no resultan concluyentes.

Referencias

- Braga, D.M., Prado, G.F., Bichueti, D.B. y Oliveira, E.M.L. (2014). Positive Correlation between Funcional Disability, Excessive Daytime Sleepiness and Fatigue in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 74(6), 433-438.
- Braley, T.J., Kratz, A.L., Kaplish, N. y Chervin, R.D. (2016). Sleep and Cognitive Function in Multiple Sclerosis. *Sleep*, 39(8), 1525-1533.
- Carnicka, Z., Kollar, B., Siarnik, P., Krizova, L., Klobucnikova, K. y Turcani, P. (2015). Sleep Disorders in Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 11(5), 553-557.
- Domínguez, R., Morales, M., Rossiere, N.L., Olan, R. y Gutiérrez, J.L. (2012). Esclerosis

- Múltiple: Revisión de la Literatura Médica. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 55(5), 26-35.
- Fazli, M. y Shayesteh-Azar, M. (2013). Correlation between the Fatigue with Gender, Age and Disease Duration in Multiple Sclerosis Patients. *International Journal of Medical Investigation*, 2(4), 206-209.
- Fleming, W.E., y Pollak, C.P. (2005). Sleep Disorders in Multiple Sclerosis. *Seminars of Neurology*, 25(1), 64-68.
- Gamé, X., Fowler, C.J. y Panicker, J.N. (2010). Neuropathic Bladder Dysfunction. *Trends in Urology, Gynaecology and Sexual Health*, 15(1), 23-28.
- Graves, J. y Balcer, L.J. (2010). Eye Disorders in Patients with Multiple Sclerosis: Natural History and Management. *Clinical Ophthalmology*, 4, 1409-1422.
- Gulick, E.E., Namey, M. (2012). Bowel Dysfunctions in Persons with Multiple Sclerosis. Constipation: Causes, Diagnosis and Treatment. En Catto-Smith, A. (Ed.).
- Irwin, M.R., Wang, M., Ribeiro, D., Cho, H.J., Olmstead, R., Breen, E.C., Martínez-Maza, O. y Cole, S. (2008). Sleep Loss Activates Cellular Inflammatory Signaling. *Biol Psychiatry*, 64, 538-540.
- Kasser, S.L., Jacobs, J.V. (2014). Understanding and Treating Balance Impairment in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical Outcomes Management*, 21(9), 419-432.
- Kurtzke, J.F. (1983). Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis (EDSS): An Expanded Disability Status Scale. *Neurology*, 33, 144-1452.
- Leary, S.M., Porter, B. y Thompson, A.J. (2015). Multiple Sclerosis: Diagnosis and the Management of Acute Relapses. *Postgraduate Medicine Journal*, 81, 302-308.
- Marrie, R.A., Reider, N., Cohen, J., Trojano, M., Sorensen, P.S., Cutter, G., ... y Stuve, O. (2015). A Systematic Review of the Incidence and Prevalence of Sleep Disorders and Seizure Disorders in Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(3), 342-349.
- Melamud, L., Golan, D., Luboshitzky, R., Lavi, I. y Miller, A. (2012). Melatonin Dysregulation, Sleep Disturbances and Fatigue in Multiple Sclerosis. *Journal of Neurological Science*, 314, 37-40.
- Merlino G., Fratticci L. y Lenchig, C. (2009). Prevalence of 'poor sleep' among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status. *Sleep Medicine*, 10, 26-34.
- Pokryzsko-Dragan, A., Bilinska, M., Gruzka, E., Biel, L., Kaminska, K. y Konieczna, K. (2013). Sleep Disturbances in Patients with Multiple Sclerosis. *Neurol Sci*, 34, 1291-1296.
- Saiffudin, A.R.M., Louisa, Ng., Amatya, B. y Khan, F. (2014). Chronic Pain in Multiple Sclerosis: An Overview. *American Journal of Internal Medicine*, 2(2), 20-25.
- Sharif-Alhoseini, M., Rahimi-Movaghar, V. y Vaccaro, A.R. (2012). *Underlying Causes of*

- Paresthesia*. En Imbelloni, L.E. (Ed.). *Paresthesia*. InTech.
- Taphoorn, M.J.B., Van Someren, E., Snoeck, F.J., Strijers, R.L.M., Swaab, D.F., Visscher, ... y Polman, C.H. (1993). Fatigue, Sleep Disturbances and Circadian Rhythm in Multiple Sclerosis. *Journal of Neurology*, 240, 446-448.
- Veauthier, C., Gaede, G., Radbruch, H., Wernecke, K.D. y Friedemann, P. (2015). Sleep Disorders Reduce Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis (Nottingham Health Profile Data in Patients with Multiple Sclerosis). *International Journal of Molecular Science*, 16, 16514-16528.
- Vickrey, B.G., Hays, R.D., Harooni, R., Myers, L.W., Ellison, G.W. (1995). A Health-Related Quality of Life Measure for Multiple Sclerosis. *Quality of Life Research*, 4(3), 187-206.
- Zeigelboim, B.S., Arruda, W.O., Mangabeira-Albernaz, P.L., Iorio, M.C., Jurkiewicz, A.L.M Marins-Bassetto, J. y Klagenberg, K.F. (2008). Vestibular Findings in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Study of Thirty Patients. *International Tinnitus Journal*, 14(2), 139-145.

Recibido: Septiembre, 2017 • Aceptado: Enero, 2018