



REVISIÓN

La fatiga en el daño cerebral sobrevenido



A. Juárez-Belaúnde^{a,*}, E. Orcajo^{a,b}, S. Lejarreta^{a,c}, P. Davila-Pérez^{b,d,e}, N. León^{a,b}
y A. Oliviero^{a,b,f}

^a Fundación Instituto San José Hospital, Área de Neurorrehabilitación y Atención al Daño Cerebral, Madrid, España

^b Unidad avanzada de neurorehabilitación, Hospital Los Madroños, Madrid, España

^c Consorci Sanitari Alt Penedès-Garraf, Departamento de Neurología, Cataluña, España

^d Hospital Universitario Rey Juan Carlos (HURJC), Departamento de Neurofisiología Clínica, Madrid, España

^e Health Research Institute - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), Madrid, España

^f Hospital Nacional para Paraplégicos (SESCAM), Grupo FENNSI, Toledo, España

Recibido el 1 de marzo de 2021; aceptado el 22 de mayo de 2021

Accesible en línea el 15 de septiembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Fatiga;
Daño cerebral
sobrevenido;
Ictus;
Traumatismo cráneo
encefálico;
Tumor cerebral;
Encefalopatía

Resumen La fatiga es un síndrome multidimensional, complejo y frecuente en los pacientes con daño cerebral sobrevenido, influyendo negativamente en el proceso de neurorrehabilitación. Aparece desde etapas tempranas luego de la lesión y puede permanecer en el tiempo, recuperadas o no las secuelas del daño. La fatiga depende de circuitos neuronales superiores y se define como una percepción anómala de sobreesfuerzo. Tiene una prevalencia de 29% a 77% tras el ictus, 18% a 75% tras el traumatismo craneoencefálico (TCE) y 47% a 97% tras tumores cerebrales. La fatiga se asocia a factores como sexo femenino, edad avanzada, familia disfuncional, antecedentes patológicos específicos, estado funcional (p. ej. fatiga previa a la lesión), comorbilidades, estado anímico, discapacidad secundaria y uso de ciertos fármacos. Su estudio se realiza sobre todo a partir de escalas como la Escala de severidad de fatiga (*Fatigue Severity Scale*). Hoy en día existen avances en herramientas de imagen para su diagnóstico como la resonancia magnética funcional. En cuanto a su tratamiento, no existe aún terapia farmacológica definitiva, sin embargo, existen resultados positivos con terapias dentro de la neurorrehabilitación convencional, terapia lumínica y el uso del *neurofeedback*, estimulación eléctrica y magnética transcraneal. Esta revisión tiene como objetivo ayudar al profesional dedicado a la neurorrehabilitación a reconocer factores asociados modificables, así como terapias a su alcance para disminuir sus efectos nocivos en el paciente.

© 2021 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Fatigue;
Acquired brain
damage;

Fatigue in patients with acquired brain damage

Abstract Fatigue is a complex, multidimensional syndrome that is prevalent in patients with acquired brain damage and has a negative impact on the neurorehabilitation process. It presents from early stages after the injury, and may persist over time, regardless of whether

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alan.juarez@lmh.es (A. Juárez-Belaúnde).

Stroke;
Head trauma;
Brain tumour;
Encephalopathy

sequelae have resolved. Fatigue is conditioned by upper neuronal circuits, and is defined as an abnormal perception of overexertion. Its prevalence ranges from 29% to 77% after stroke, from 18% to 75% after traumatic brain injury, and from 47% to 97% after brain tumours. Fatigue is associated with factors including female sex, advanced age, dysfunctional families, history of specific health conditions, functional status (eg, fatigue prior to injury), comorbidities, mood, secondary disability, and the use of certain drugs. Assessment of fatigue is fundamentally based on such scales as the Fatigue Severity Scale (FSS). Advances have recently been made in imaging techniques for its diagnosis, such as in functional MRI. Regarding treatment, no specific pharmacological treatment currently exists; however, positive results have been reported for some conventional neurorehabilitation therapies, such as bright light therapy, neurofeedback, electrical stimulation, and transcranial magnetic stimulation. This review aims to assist neurorehabilitation professionals to recognise modifiable factors associated with fatigue and to describe the treatments available to reduce its negative effect on patients.

© 2021 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El daño cerebral sobrevenido (DCS) es reconocido por la Organización Mundial de la Salud como causa de primer orden de discapacidad en todo el mundo¹. Dentro del DCS el ictus es la enfermedad más frecuente. En España tiene una incidencia promedio 150 a 200 casos por 100.000 habitantes/año², similar al traumatismo craneoencefálico (TCE) (200 por 100.000 habitantes/año)³ y seguido por otras afectaciones menos frecuentes como la cirugía de tumores cerebrales, encefalopatías y encefalitis. La fatiga es un proceso frecuente en los pacientes con DCS que influye de manera negativa en los procesos de neurorrehabilitación, ocasionando a largo plazo, y por sí misma, una mayor restricción en la participación del paciente en el tratamiento y en su recuperación. Esta revisión está realizada con la voluntad de reunir el conocimiento científico actual para intentar arrojar luz sobre algunos de los aspectos de la fatiga en el DCS.

Definición

La fatiga se define como la sensación de estar exhausto, con baja energía y con aversión al esfuerzo, que se puede desarrollar durante una actividad física o mental y que, generalmente, no disminuye con el reposo^{4,5}. La diferencia entre los conceptos del estado de fatiga y el de cansancio al esfuerzo radica en que este último es proporcional al esfuerzo llevado a cabo, mientras que en el estado de fatiga existe una percepción exagerada y no proporcional a tal⁶.

La fatiga es un concepto multidimensional y complejo, con componentes psicológicos, motivacionales, situacionales y físicos⁷. Similar a otros procesos cerebrales alterados tras un DCS, la fatiga es consecuencia de una percepción anómala de sobreesfuerzo y consecuente disfunción de vías motoras descendentes^{8,9}. A partir de este concepto se han sugerido distintas clasificaciones de fatiga.

Algunos investigadores dividen la fatiga entre central y periférica^{10–13}. Otros autores incluso distinguen entre fatiga primaria y secundaria. La primaria sería el resultado de una alteración del mecanismo neuronal directamente involucrado en el proceso de percepción de la fatiga, mientras que la secundaria sería una manifestación de las secuelas del daño neurológico (p. ej. alteraciones del sueño, dolor o cambios de ánimo)¹⁴. Tras la revisión de la literatura podemos considerar que hay 4 definiciones que son las más utilizadas para referir los diferentes conceptos de la fatiga. La fatiga general o rasgo de fatiga (*fatigue trait*, en inglés) referida por un sujeto en reposo respecto a varios ámbitos de su vida. Una de las escalas más utilizada para medir esta fatiga general es la escala *Fatigue severity scale* (FSS). También, frecuentemente, se hace referencia al estado de fatiga (*fatigue state*, en inglés), referido a cuanto se reduce la fuerza muscular después de un tiempo, sobre todo, tras una actividad motora. Usualmente se utilizan tareas motoras máximas o submáximas para su medición. Cuando nos referimos a fatiga mental o cognitiva hacemos alusión a un concepto similar al estado de fatiga motora, pero midiendo los tiempos de reacción en relación con tareas cognitivas. El cuarto tipo sería la fatiga percibida. Aquella percibida subjetivamente por el sujeto después de un esfuerzo muscular o una tarea cognitiva. Una de las escalas más utilizada para este fin es la escala de Borg o similares.

Existen, por supuesto, otras definiciones y valoraciones de fatiga que dependen de los objetivos específicos de cada estudio, por ejemplo, las medidas de fatiga de tipo emocional; sin embargo, consideramos que estas otras valoraciones se alejan de los objetivos de esta revisión.

Epidemiología

La prevalencia de fatiga en la población general se encuentra entre un 3% a 23%^{7,15}.

Tabla 1 Factores asociados a la fatiga en el daño cerebral sobrevenido

Factores no modificables	Factores modificables
Sexo femenino	Comorbilidades
Edad mayor	Trastornos anímicos secundarios (depresión)
Familia disfuncional	Trastornos del sueño secundarios
Antecedentes patológicos	Dolor secundario
Estado funcional previo (fatiga previa)	Factores nutricionales
Severidad de la lesión	Alteraciones endocrinológicas
Discapacidad	Factores inflamatorios
	Fármacos

En el ámbito de la neurología existen amplias referencias al respecto en otras enfermedades, como la esclerosis múltiple (80-90%)¹⁶. En otro ámbito del daño neurológico sobrevenido existe referencia de una prevalencia del 50-57% desde etapas tempranas y persistiendo en el tiempo, en el daño medular¹⁷.

Estudios recientes definen la prevalencia de la fatiga en poblaciones con DCS, pero muchos presentan escasos números de muestra y distintas herramientas metodológicas^{18,19}.

Alrededor del 43% de personas con DCS que refieren fatiga no han sido diagnosticadas de la misma ni han recibido tratamiento específico²⁰, a pesar de que la presencia de fatiga en enfermedades de DCS implica un peor pronóstico^{9,21-25}.

La prevalencia reportada en poblaciones postictus es de un 29-77%^{5,8,9,13} (a pesar de que los pacientes de ictus reportan fatiga en menor medida²⁶), de entre un 18-75% post TCE¹⁴ y de 47-97% tras tumores cerebrales^{27,28}. En población infantil con DCS los estudios indican una prevalencia del 58-76%¹².

Factores asociados a la fatiga en el daño cerebral sobrevenido

Diversos factores influirían no solo en la presentación de la fatiga, sino también en su permanencia o empeoramiento en el tiempo. Estos se pueden dividir entre modificables y no modificables, como se observa en la [tabla 1](#)^{29,30}.

Las comorbilidades más habituales durante los primeros meses del DCS son los trastornos anímicos, del sueño, y el dolor tanto somático como neuropático o mixto (tanto por el dolor en sí mismo como por el tratamiento que esto conlleva). La depresión sería el trastorno anímico frecuente en DCS relacionado con la fatiga²⁶. En cuanto a trastornos del sueño relacionados con la fatiga tras el DCS, el insomnio sería el más frecuente (21-23%), seguido de hipersomnia, SAHS obstructiva, movimiento periódico de piernas nocturno, narcolepsia, además de síntomas relacionados como pesadillas, pobre eficiencia de sueño, latencia prolongada del sueño, despertares tempranos y somnolencia diurna^{10,19,31,32}.

Una mayor discapacidad tras el DCS estaría relacionada con un mayor grado de dependencia y consecuentemente con la presencia de fatiga^{8,9,15,33-37}.

El grado de afectación cognitiva y alteraciones asociadas como negligencias, se han asociado a mayor grado de fatiga, sin embargo una revisión sistemática de Lagogianni et al. en 2018 detectó evidencia insuficiente como para confirmar o refutar dicha relación¹³. Parece ser que la alteración cognitiva en relación con la fatiga es más de tipo subjetivo con respecto a lo que finalmente demuestran pruebas objetivas que sí sugieren una relación en cuanto a aspectos de atención, memoria y velocidad de procesamiento de la información^{11,38}. Del mismo modo, se ha estudiado la relación entre afectaciones visuales (visión borrosa, diplopía y trastornos del campo visual) secundarias al DCS (50-75%) y la fatiga, debido a su efecto en habilidades cognitivas³⁹.

Algunos parámetros analíticos inflamatorios se han relacionado con una mayor posibilidad de presentar fatiga post ictus, como la IL-1 beta en sangre⁴⁰. Por otro lado, factores nutricionales como anemia, déficits de vitamina B1, 12 y D se han relacionado, también, con la posibilidad de mayor presentación de fatiga en pacientes tras DCS^{5,7,9,11}, o factores endocrinológicos como el déficit de TSH que sugiere un rol neurohormonal asociado⁴¹⁻⁴³.

La medicación utilizada, tanto en etapas subagudas como posteriores durante el manejo del daño cerebral, como antihipertensivos (bloqueadores beta), antieméticos, ansiolíticos, antidepresivos (tricíclicos), corticoides, neurolépticos, hipnóticos (benzodiazepinas) y antiepilépticos podrían ser causa de fatiga o potenciarla^{9,28}. Un estudio americano de Chen et al. demuestra que la severidad de la lesión y su localización estarían más relacionados con la fatiga posdaño en etapa temprana, mientras que las comorbilidades y el uso de medicaciones referidas estarían más relacionados con la fatiga posdaño en etapas crónicas⁴⁴.

Fisiopatología

La fisiopatología de la fatiga en DCS es desconocida. Sin embargo, como síndrome diferenciado y presente en múltiples enfermedades neurológicas, el conocimiento de las bases fisiopatológicas en afecciones no asociadas a DCS podría esclarecer sus mecanismos y posibles tratamientos¹⁶.

Se han propuesto diferentes factores como posibles desencadenantes: al nivel neuronal y de neurotransmisión una alteración de la excitabilidad cortical, al nivel neuroanatómico la localización de lesiones específicas y en el genético y epigenético alteraciones en mecanismos metabólicos e inflamatorios.

En el ámbito de la neurofisiopatología la hipótesis más aceptada para comprender la fatiga post DCS propone que el balance entre la información sensorial aferente y la actividad eferente motora demodulada está afectado, lo que implicaría una percepción de ejecución excesiva y no atenuada, que finalmente desencadenaría en una sensación de fatigabilidad^{4,10,40,45}.

Neuroanatómicamente diversos estudios muestran que el daño neural asociado a la fatiga no tiene que ser exclusivamente encefálico. La lesión de motoneuronas espinales tras un daño medular o las lesiones neuromusculares en el sis-

tema periférico podrían alterar el equilibrio de información córtico-subcortical aferente y eferente desencadenando los mecanismos que conllevarían la presencia de la fatiga, entendida para algunos autores como la fatiga periférica^{6,46}.

La lesión de estructuras cerebrales específicas, además, podría estar involucrada con la etiología de la fatiga entendida como central: sustancia reticular ascendente (SRA), tálamo, hipotálamo, núcleos basales, sistema límbico, circunvolución cingulada anterior, corteza parietal y frontomedial. Estas mismas estructuras intervienen en funciones cognitivas superiores como la atención, concentración, tiempo de respuesta y procesamiento de ejecución, y por ello se llega a interpretar el concepto de fatiga mental o cognitiva^{11,42,47–51}.

Desde el punto de vista metabólico e inflamatorio estudios de fatiga post TCE (sobre todo severo), muestran un posible origen neuroendocrinológico involucrando un hipopituitarismo secundario, tanto por lesión directa e inflamatoria del traumatismo, como por una respuesta autoinmune posterior. Esto provocaría alteraciones hormonales que finalmente favorecerían la persistencia de la fatiga en el tiempo^{11,41}.

Por otro lado, se ha propuesto que variaciones en los mecanismos inflamatorios podrían estar implicados en la génesis de la fatiga en el DCS. Pequeños estudios de cohorte han evidenciado aumentos en IL-6 y IL-1 beta, así como disminución de antagonistas del receptor IL-1 y de IL-9 en pacientes con fatiga postictus. Además, se han observado mecanismos por los que citoquinas proinflamatorias alterarían la actividad de neurotransmisores del tipo hipocretina, serotonina, norepinefrina y dopamina con posterior formación de metabolitos neurotóxicos que conllevarían una mayor tendencia a la neurodegeneración^{52–55}. Otros estudios describen una correlación directa del aumento de la proteína C reactiva con el grado de fatiga post ictus.

Finalmente, pequeños estudios evidencian polimorfismos genéticos involucrados en los mecanismos inmunológicos descompensados presentes en los pacientes con fatiga postictus, que podría explicar un mecanismo molecular más complejo⁵.

Fatiga postictus

El ictus es la primera causa de muerte y discapacidad en muchos países del mundo. La falta de una definición universal de fatiga no ha permitido determinar con exactitud la prevalencia e incidencia que puede presentar.

Desde las primeras 24-48 horas de ingreso hospitalario postictus el paciente puede experimentar fatiga con peores resultados de recuperación e incremento de la mortalidad. Su presentación viene, generalmente, acompañada de alteraciones ansioso-depresivas, persistiendo incluso resuelto el trastorno psiquiátrico^{5,8}.

Distintos estudios reportan su mantenimiento en el tiempo o de mínimo aumento de intensidad hasta el primer y segundo año posterior al ictus, siendo más persistente la fatiga mental respecto a la física^{15,21,29,30,56,57}.

Demográficamente la fatiga post ictus sigue el patrón de los factores relacionados con el DCS referidos previamente, y no parece tener relación con el estado civil o el destino

al alta. Se correlaciona con un peor desempeño y capacidad cognitiva, sin relación con el nivel de estudios previo y con una menor reinserción laboral^{5,8,25,56,58,59}. Además, la persistencia de la fatiga postictus implicaría una mala adherencia a las terapias rehabilitadoras, y por ende una mayor posibilidad de discapacidad al alta⁶⁰.

La fatiga es más frecuente en los ictus que en los accidentes isquémicos transitorios⁶¹, siendo más frecuente en personas que han sufrido ictus de repetición o ictus hemorrágicos. Sin embargo, el tamaño del ictus no parece influir en la presentación de la fatiga, presentándose con igual frecuencia y prevalencia en los ictus menores (NIHSS ≤ 5)¹⁵. Como se ha descrito anteriormente, la localización de una lesión estaría igualmente asociada a la posibilidad de presentar fatiga^{62–64}.

La presencia de leucoaraiosis o encefalopatía de pequeño vaso, así como la presencia de factores de riesgo cardiovascular, otras enfermedades asociadas a DCS (p. ej. crisis epilépticas) y otras comorbilidades (p. ej. descompensaciones infecciosas o metabólicas) podrían estar asociadas a una mayor presencia de fatiga^{40,65}.

Fatiga postraumatismo craneoencefálico

El TCE es muy frecuente dentro de las unidades de neurorrehabilitación, por eso es la segunda enfermedad más estudiada, con unas prevalencias de fatiga post TCE altas³⁴. Si bien la gran mayoría de TCE son leves (80-95%), con recuperación de síntomas generales en 3 a 6 meses, existen síntomas residuales silentes conocidos como posconmocionales, incluida la fatiga, con influencia negativa en la reinserción social^{66–71}. Un estudio en jugadores de rugby profesional determinó una prevalencia de fatiga del 14,1%, el síntoma más habitual, solo seguido por cervicalgia (11,5%)⁷². En general, suele ser identificado como el síntoma somático más comúnmente expresado por los pacientes que han sufrido TCE¹⁷, y como el peor síntoma secundario⁷³. Además, una revisión en población pediátrica¹² concluye que la prevalencia de fatiga post DCS en esta población está en torno a un 61,7-64,2%.

En el TCE de mayor gravedad la queja de fatiga está influida por la falta de consciencia de síntomas del paciente a consecuencia de la afectación cognitiva asociada al daño axonal difuso, pero también dependiente del instrumento de medición utilizado y de la fuente de información (paciente o familiar/cuidador).

Según varios estudios longitudinales^{7,69,73,74} el 33% de los pacientes post TCE pueden seguir presentando fatiga significativa a los 6 meses (incluso habiéndose recuperado de los síntomas funcionales). Uno de dichos estudios⁷³ indica que hasta un 73% de los pacientes podrían presentar fatiga a los 5 años produciendo un gran impacto en la calidad de vida de las personas. Bushnik et al. realizaron un estudio longitudinal de pacientes con fatiga post TCE observando que muchos mejoraban tras los primeros 6-12 meses cuando los síntomas de la etapa aguda del TCE remitían. Otros pacientes continuaban con la sensación de fatiga llegando a empeorar a los 18-24 meses en asociación con peor calidad de sueño y ausencia de mejoría funcional o cognitiva⁷⁵. Algún estudio identifica mayor prevalencia de fatiga (mental) en los TCE

moderados o severos en población adolescente y joven⁷⁶. Sin embargo, una revisión sistemática no encuentra relación entre prevalencia y tipo o grado de severidad del traumatismo, identificando como mayor predictor de fatiga post TCE a largo plazo, su presentación inmediata tras el mismo traumatismo³⁴, la discapacidad secundaria y la asociación con depresión o trastornos del sueño⁷³.

Un reciente estudio holandés demostró una presencia de fatiga en pacientes adultos mayores post TCE de alrededor del 50%, solo por detrás de la sensación de mareo (55%) y seguida por la cefalea (44%)⁶⁸. Por otro lado, un estudio danés demostró que en el caso de población adolescente y adulto joven la presencia es de alrededor del 72% frente al 29% en población general con la misma edad. Con resultados contradictorios la fatiga sería más frecuente en el sexo femenino, en divorciados, separados o viudos, en nivel educacional bajo y discapacidad previa al TCE, sin influir en su prevalencia la edad en particular^{14,34,35,77}. Su prevalencia sería mayor en personas que han presentado TCE de repetición, o en personas que portan el alelo APOE 4 que lo relaciona con otros trastornos neurodegenerativos^{34,78,79}.

Finalmente, es sabido que el paciente que ha sufrido un TCE puede asociar trastorno de estrés postraumático, con disfunción en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal que comparte bases neurofisiopatológicas con la fatiga central. Un estudio norteamericano de veteranos de guerra relaciona TCE leves y trastorno de estrés postraumático con una prevalencia importante de fatiga que influiría negativamente, incluso más que los trastornos del sueño, en el área cognitiva^{53,70}.

Fatiga en otros tipos de daño cerebral sobrevenido

La supervivencia de pacientes con tumores del sistema nervioso central ha crecido hasta un 75%, y con ello la evidencia de una serie de alteraciones producto de la misma enfermedad y sus tratamientos. La prevalencia de fatiga en esta población es del 49% al 97%, mayor que en otros tipos de cáncer⁸⁰. En el caso de población pediátrica se reporta igualmente alrededor de un 66,3% de fatiga¹².

Tanto en tumores cerebrales primarios como en metástasis existe una clara relación entre alteración cognitiva y fatiga con el tamaño de la lesión, la localización (hemisferio izquierdo), la progresión de la enfermedad y otros factores anímicos asociados.

El uso de radioterapia holocraneal se relaciona más frecuentemente con alteración cognitiva secundaria, alteración en actividades básicas de la vida diaria y fatiga que la radioterapia fragmentada. La fatiga posradioterapia se puede observar desde las primeras 24-48 horas, con un pico de incidencia a los 30-35 días, persistiendo incluso meses⁸¹.

El origen de la fatiga central en este caso podría estar relacionado con factores proinflamatorios liberados por el mismo proceso tumoral, además de los otros factores ya referidos. También se han observado afectaciones neurológicas secundarias a la quimioterapia y radioterapia, presentando habitualmente ototoxicidad, neuropatía periférica, disfunción endocrina y cambios neurocognitivos, que influirían sobre la percepción de fatiga secundaria, siendo

esta de predominio mental más que física. Por último, en la población pediátrica la fatiga parece disminuir a medida que pasa el tiempo una vez finalizado el tratamiento, a diferencia de lo sucede en población adulta, donde aumentaría la fatiga (sobre todo mental) con el tiempo^{80,82}.

Los estudios de prevalencia de la fatiga en otras enfermedades con DCS (p. ej. encefalitis infecciosas o autoinmunes y encefalopatías de distinto origen) son escasos y poco representativos. Cabe destacar el estudio de Jonasson et al.⁸³, donde se reportó una prevalencia de fatiga similar entre ictus, TCE y encefalitis/meningitis. Sin embargo, otro estudio en población pediátrica observó mayores proporciones de fatiga en casos de encefalitis y meningitis (alrededor de 3/4 de su población) que en otras etiologías del DCS¹².

Instrumentos de estudio diagnóstico

Las herramientas más utilizadas para el estudio de la fatiga tras el DCS son escalas clínicas. La más reconocida es la FSS. Esta escala es una de las más utilizadas por su alta consistencia interna, estabilidad en el tiempo, sensibilidad a cambios clínicos y correlato con otras escalas para fatiga. Incluso ha demostrado ser útil para entrevista en línea^{5,6,8,31,84}. Existen alrededor de otras 10 escalas comúnmente utilizadas⁴⁰, cada una tiene una variabilidad de dimensiones a evaluar en la fatiga, lo cual dificulta la conceptualización y diferenciación con respecto a factores secundarios¹⁰.

Existen herramientas para el estudio de componentes específicos de la fatiga como pruebas neuropsicológicas para valoración de la atención, resistencia, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo, secundariamente afectados en pacientes con fatiga mental⁸³. Algunos autores han trabajado test específicos de velocidad de procesamiento y memoria de trabajo computarizados, en función de pruebas contrarreloj, con test de repetición y en demanda de dificultad progresiva. Sin embargo, ninguna de estas pruebas ha demostrado gran utilidad en la práctica clínica⁸⁵.

El uso de otros instrumentos, como por ejemplo un dinamómetro de presión para valorar la fuerza, se limitaría a la cuantificación motora de la fatiga física en relación con las vías piramidales corticoespinales. Este tipo de instrumentos no consideran las funciones cognitivo-afectivas u otras estructurales extrapiramidales^{16,19,31}.

Aplicabilidad de la neurorradiología

Algunos hallazgos identificados con técnicas de neuroimagen convencional pueden ayudar a diagnosticar la fatiga. Por ejemplo, se ha referido ya la relación entre la presencia de leucoaraiosis o encefalopatía de pequeño vaso con mayor prevalencia de la fatiga, quizá en relación con un mayor riesgo a sufrir fatiga en pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades⁸.

Por otro lado, a nivel experimental, parece existir una relación estadísticamente significativa entre el volumen de lesión de la sustancia gris y blanca en los lóbulos cerebrales del hemisferio derecho (redes fronto-parieto-temporales) con la fatiga post TCE⁴⁶. De igual modo, una disminución del volumen del tálamo bilateral a nivel anterior y dorso-medial estaría estrechamente relacionado con el grado de

fatiga post TCE leve⁵¹. Además, la reconstrucción tracto-gráfica demostraría cambios secundarios al daño en la SRA a nivel inferior dorsal (circuitos hacia el núcleo intralaminar talámico) y ventral (circuitos hacia el hipotálamo) en relación con la fatiga y la hipersomnia en pacientes con daño axonal secundario a TCE⁸⁶.

Existen otros estudios a este nivel con la técnica de *Resting State* mediante RM, no solo a nivel diagnóstico sino de seguimiento de tratamiento farmacológico^{87,88}.

Mediante el análisis de RM funcional algunos grupos de investigación han identificado relaciones significativas entre patrones específicos de activación cerebral y la fatiga reportada. Por ejemplo, se ha observado una hipoactivación de circuitos anteriores (prefrontales al nivel de la corteza dorso lateral) y de sus conexiones con los núcleos basales (fronto-estriatales) y con el tálamo como consecuencia del desequilibrio generado por la afectación de la SRA y otras áreas subcorticales. En otro estudio se ha observado una disminución de la velocidad de procesamiento cognitivo asociado a un incremento de actividad neuronal en diversas áreas en comparación con los controles. Estos resultados estaban en relación con el incremento del esfuerzo de actividad cerebral que refieren los pacientes con fatiga^{8,19,46,85}.

Tratamientos disponibles

La fatiga es un síndrome muy persistente en el tiempo, por lo que su detección desde etapas tempranas y el adecuado manejo de factores de riesgo modificables son indispensables. Además, el equipo especialista en neurorrehabilitación debe conocer, así como aplicar, las terapias para el manejo adecuado de la fatiga^{8,44,89}.

A pesar de lo dicho, hoy en día la eficacia de los tratamientos farmacológicos es restringida. Sin embargo, existen resultados positivos con terapias no farmacológicas en el área de la neurorrehabilitación convencional.

Terapia farmacológica y suplementaria

En 2015 una revisión sistemática Cochrane de 12 ensayos clínicos aleatorizados, con una muestra total de 703 pacientes⁹⁰, identificó intervenciones de distinta índole farmacológica y suplementaria en fatiga post ictus. Un grupo de ellos demostró una mejoría en la severidad de la fatiga, sin embargo, las muestras eran pequeñas y con mucha heterogeneidad entre ensayos, con la necesidad de más estudios. Por otro lado, dentro de la misma revisión otras medidas no demostraron beneficio. En la [tabla 2](#) resumimos aquellos testados en fatiga relacionadas con DCS. A continuación, reportamos los detalles de mayor interés con respecto a alguno de ellos.

Modafinilo

Como inhibidor débil de la recaptación de dopamina, que produce el incremento en expresión de hipocretina, originalmente ha sido utilizado para pacientes con hipersomnia/narcolepsia, SAHS y trastornos del ritmo circadiano. Su estudio en fatiga postictus (200 mg al día durante 6 semanas)

Tabla 2 Fármacos y suplementos estudiados en el manejo de la fatiga

Posible acción positiva con requerimiento de mayores estudios

Modafinilo
Metilfenidato
ISRS del tipo fluoxetina
Mesilato de tirilazad
Citicolina
Sulbutiamina (derivado sintético de la vitamina B1)
Ciertos antiinflamatorios/inmunomoduladores (p. ej. natalizumab)
Vitamina B1
Vitamina B12
Vitamina D
Coenzima Q-10
Creatina
Hierba medicinal *Astragalus membranaceus*

No han demostrado a la fecha efecto alguno

Compuesto OSU6162
Otros antidepresivos ISRS y duales
Inhibidores de la acetilcolinesterasa central
Hierbas medicinales del tipo Buyang Huanwu Tang

demostró algunos resultados positivos, aunque dependientes de las escalas de evaluación utilizadas^{5,9,11,31,48,55,88}.

Metilfenidato

Como psicoestimulante activo del sistema dopaminérgico y noradrenérgico ha sido utilizado en DCS con fatiga secundaria, donde estudios con baja fuerza metodológica han demostrado resultados positivos. Es el caso de un estudio sueco que en la fatiga post TCE leve y moderado evidenció efectividad dosis dependiente (de 5 a 20 mg/8 h) en la fatiga mental. Este efecto asociado a la mejora de actividad cognitiva demostró mantenerse en el tiempo (a los 6 y 22 meses)^{7,69,89,91,92}. Utilizado en asociación con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) ha mostrado su utilidad para fatiga igualmente relacionado con alteraciones cognitivas y/o apatía⁴⁷. Sin embargo, un estudio prospectivo doble ciego probó su utilidad preventiva a dosis de 5 y 15 mg en pacientes que iniciaban radioterapia en tumores cerebrales primarios o metastásicos, sin notar beneficios a las 8 semanas²⁸.

Otros tratamientos farmacológicos y suplementarios

Se refieren resultados prometedores con el compuesto OSU6162 (agonista parcial del receptor dopaminérgico D2 y de serotonina) a dosis de 15, 30 y 45 mg cada 12 horas sin beneficio significativo hasta la fecha en la fatiga post DCS^{50,69,89}.

Estudios de bajo peso estadístico reportan el uso de mesilato de tirilazad como agente neuroprotector efectivo en fatiga, pero solo ha sido estudiado en hemorragia subaracnoidea⁹⁰.

Otros estudios advierten del posible uso de tratamiento antiinflamatorio dirigido. Inmunomoduladores como el natalizumab infundido 9 horas post ictus ha mostrado efectos

beneficiosos en fatiga, así como en la recuperación funcional y cognitiva⁵⁵.

Pequeños estudios sin controles aleatorizados, con suplementos frente al déficit de vitamina B1,12 y D, al igual que coenzima Q-10, han dado resultados positivos^{5,9}.

Un estudio prospectivo aleatorizado abierto clase III del efecto neuroprotector de la creatina oral durante 6 meses en pacientes jóvenes tras TCE severo refirió una clara recuperación de fatiga en el grupo de intervención, pero con varios fallos metodológicos en el estudio⁷.

En lo que respecta a las terapias alternativas el *Astragalus membranaceus* (hierba de la medicina tradicional china para tratar el ictus) ha demostrado utilidad en la reducción de la fatiga. Su compuesto, astragalósido, ha sido estudiado como agente neuroprotector por su actividad antiinflamatoria y antiapoptótica⁵⁴. Del mismo modo se estudia la utilidad de un complejo de hierbas utilizada en el este de Asia para la rehabilitación postictus, el *Buyang Huanwu Tang* (*Boyang Hwano Tang*)⁹³.

Los antidepresivos ISRS (escitalopram, citalopram, sertralina y fluoxetina) y duales (duloxetina) han sido estudiados en pequeños controles, sin mostrar clara efectividad^{5,8,29,55}.

Finalmente, un estudio en fatiga post TCE no demostró utilidad de los inhibidores de la acetilcolinesterasa central⁶⁹.

Terapia rehabilitadora

El diseño ambiental de las unidades hospitalarias de neurorrehabilitación debe garantizar el acceso regular al aire fresco, un ambiente hogareño que permita momentos de descanso sin ruidos estresantes y áreas de entretenimiento⁸.

La actividad física con el objetivo de la recuperación funcional debe evitar la intensidad extenuante, mientras que la actividad neuropsicológica debe favorecer la adherencia a la rutina de trabajo, reduciendo la percepción de fatiga, así como establecer herramientas que reduzcan el estrés, la ansiedad y depresión asociada. Al programar la rutina de trabajo diario, se recomienda realizar la mayor actividad física y mental a primeras horas del día, dejando las actividades menos extenuantes para la tarde, con descanso siempre en los mismos horarios^{32,85}.

Todos estos factores han demostrado mejoría en la evolución de la fatiga de los pacientes. Para poder trasladar estos logros de la neurorrehabilitación a la vida diaria, posterior al alta, se requerirá la administración de pautas a familiares y cuidadores, así como adaptación del hogar que permitan fomentar la actividad física, una nutrición adecuada y momentos de descanso y relajación^{8,15,20,60,67,94}.

En cuanto a la actividad física para el control de la fatiga, un estudio holandés detectó que hasta un 51% de personas jóvenes post TCE leve presentaban menor actividad física que la media para su edad⁹⁵, y esta se asociaba con problemas de concentración y fatiga mayor que en población comparativa con otros daños traumatológicos, identificando la falta de actividad física como dianas a trabajar⁹⁶.

El ejercicio físico ligero y regular a largo plazo se relaciona en DCS con una disminución en la percepción de fatiga a todas las edades^{7,10,95-97}.

Varios estudios refuerzan que el ejercicio físico terapéutico protege la función cerebral, reduce síntomas depresivos, inhibe la apoptosis neuronal, disminuye la neuroinflamación y provee medio adecuado para incrementar la neuroplasticidad. La neuroimagen funcional ha permitido observar cómo el ejercicio físico terapéutico se asocia a la activación de los lóbulos prefrontales, ínsula y corteza cingulada anterior. Esto explicaría el mecanismo por el que mejoraría la capacidad de atención y reduciría de manera indirecta la fatiga mental asociada a la física. El ejercicio físico igualmente aumentaría el flujo vascular cerebral que activaría el sistema simpático vegetativo, modulando a nivel molecular la alteración de neurotransmisores identificada en el desarrollo de la fatiga⁸.

En el caso de la fatiga postictus distintas guías clínicas recomiendan el ejercicio físico regular, no intenso, evitar el sedentarismo y reforzar rutinas para los pacientes afectados por la fatiga^{5,9,48}.

La Asociación Americana del Cáncer y la Sociedad Americana Clínica Oncológica recomiendan la actividad aeróbica moderada, 30 minutos en 5 días/semana, con 2 a 3 sesiones de entrenamiento de fuerza, para prevenir la fatiga poscáncer cerebral²⁸.

Un reciente estudio americano llevado a cabo en una población de 123 pacientes con fatiga post TCE demostró que la actividad física básica de caminar 30 minutos 5 días/semana puede ser útil como herramienta eficiente y coste-efectiva para mejorar la fatiga, resistencia, trastornos anímicos, del sueño y del dolor⁹⁸.

La práctica de actividades como el yoga, tai chi y qigong, facilitaría el adecuado control de la fatiga en personas con DCS de distinto tipo^{7,28}.

Por otro lado, estrategias de conservación de la energía dentro de la neurorrehabilitación interdisciplinaria podrían tener un impacto en la reducción de la fatiga en la vida diaria, si bien un análisis reciente no encontró influencia estadísticamente significativa⁹⁹.

Por otro lado, desde el punto de vista neuropsicológico el paciente con fatiga post DCS, como hemos visto, suele presentar afectaciones en el plano cognitivo, siendo la heminegligencia una de las más influyentes en la percepción de fatiga, además de trastornos conductuales, anímicos y del sueño, que suelen influir directamente en el proceso de rehabilitación^{10,38,48}.

La resiliencia ha sido estudiada y relacionada de manera inversamente proporcional a la presencia de fatiga, tanto en personas que afrontan enfermedades crónicas como neurodegenerativas y cáncer. Estrategias en la terapia psicológica para mejorar esta capacidad han sido estudiadas con beneficio en otras enfermedades, y podría tener igual utilidad en la fatiga por DCS³⁶.

La terapia cognitivo conductual (TCC) ha demostrado eficacia en el manejo del síndrome de fatiga crónica y la fatiga relacionada con procesos crónicos como el cáncer, o incluso de índole neurológica como en la esclerosis múltiple^{28,37}. De forma global, la TCC consiste en reconocer las deficiencias cognitivas para afrontar cambios conductuales, permitiendo aplicar estrategias de compensación sobre los efectos secundarios al daño y sus consecuencias deletéreas en general^{10,47,48}. Diversos estudios de metodología observacional analizaron el beneficio de la TCC sobre

la evolución de la fatiga post TCE, junto a otras alteraciones del sueño y anímico-emocionales, con resultados de beneficio mínimo con respecto a mejoría de la fatiga^{7,100}.

Otra de las herramientas utilizadas frecuentemente en esta área ha sido el *mindfulness*. La técnica de reducción de estrés basada en *mindfulness*, basada en el programa de su creador Kabat-Zinn's, ha sido estudiada en fatiga postictus y post TCE con resultados positivos^{8,10,12,15,67,69}.

Otras terapias

A partir del avance de la tecnología en el área de la electrofisiología han aparecido herramientas prometedoras para un mejor desempeño de las personas con DCS en el futuro.

Un pequeño estudio aleatorizado controlado en 10 pacientes post TCE evidenció mejoría significativa, entre otros síntomas, en la fatiga gracias a terapia de estimulación eléctrica transcraneal⁷.

La estimulación magnética transcraneal repetitiva como herramienta terapéutica es actualmente utilizada para el manejo de la depresión farmacorresistente, y cada vez presenta más evidencia para el tratamiento de la afasia, paresia de miembro superior y dolor neuropático, entre otros. En el caso del síndrome posconmocional tras TCE, existen algunos estudios que han demostrado efectividad tanto con estimulación magnética transcraneal repetitiva como con estimulación eléctrica transcraneal⁷¹. Recientes estudios, aún sin evidencia suficiente, están demostrando su utilidad en la fatiga de distintos tipos de DCS²⁸.

Finalmente, la lectura a tiempo real de la actividad cerebral a través de EEG o potenciales evocados con propósito terapéutico (*neurofeedback*) ha sido sugerida ya en algunos estudios como herramienta para el manejo de la fatiga en pacientes con DCS. En concreto, un estudio valoró el efecto de 25 sesiones de tratamiento con sistema de neuroterapia Flexyx (un tipo de *biofeedback* por EEG) en los síntomas post TCE, incluida la fatiga, en 12 pacientes con TCE moderado a severo, con una mejoría significativa con respecto al grupo control⁷.

Por otro lado, a fatiga y las alteraciones del sueño están fuertemente relacionadas en DCS.

La somnolencia diurna secundaria al trastorno de sueño es distinta a la sensación de fatiga que puede presentar el paciente, pero pueden compartir cierta base fisiopatológica con descontrol de procesos homeostáticos y del ritmo circadiano¹⁰¹. Un reciente estudio danés, en una población de 71 pacientes postictus ingresados en régimen de rehabilitación hospitalaria, demostró una reducción significativa de la fatiga y mejora en el estado de ánimo en el grupo que recibió una terapia de luz natural según técnicas específicas (graduación de espectro lumínico según el horario del día)¹⁰².

Del mismo modo, un estudio australiano demostró el mismo efecto positivo en reducción de la fatiga y somnolencia diurna en pacientes en etapa subaguda post TCE con el uso de terapia lumínica con ondas de corta amplitud (azul) (45 min de exposición diaria durante 4 semanas)¹⁰³.

Las Guías de la Red Americana Comprensiva contra el Cáncer recomiendan la terapia lumínica para el manejo de fatiga y depresión en pacientes con tumor cerebral²⁸.

Influencia en el ámbito familiar, social y laboral

La fatiga se ha identificado como causa significativa de restricción en la participación en DCS.

Alrededor del 20% de personas que han sufrido un ictus se encuentran en edad laboral. Entre un 50% a 74%, dependiendo de las condiciones de inserción laboral en cada país, y con adaptaciones particulares, suelen regresar a su puesto de trabajo. Un estudio de diseño cualitativo sueco de seguimiento de este tipo de población que retorna al trabajo hasta 7-8 años tras el ictus, evidenció aspectos «invisibles» como los cognitivos (dificultades en la concentración, procesamiento de información y ejecución múltiple) y la fatiga posdaño¹⁰⁴. Un estudio de seguimiento de hasta un año en 18 pacientes tras TCE determinaba cómo la fatiga se relacionaba con alteraciones cognitivas subjetivas. Estas personas referían además sensación de cansancio y torpeza, dificultad para tomar decisiones y finalizar las actividades a tiempo, enlentecimiento en el trabajo, así como esfuerzo para seguir la conversación y órdenes en su entorno laboral. Este estudio además destacó la misma percepción de problemas al entrevistar a familiares/cuidadores, identificando problemas de relación en el ámbito familiar y social⁷⁷.

En otro estudio sueco de seguimiento hasta 5 años después del TCE, donde la mayoría había presentado TCE leve, hasta un 39% reportaban fatiga significativa crónica, del tipo mental, correlacionándose con problemas en el ámbito laboral⁷⁸. Un estudio australiano reportó, en personas dadas de alta de urgencia tras TCE leve a 3 meses de la lesión, que hasta un 22% refería fatiga laboral y en un 17% había incapacidad para mantener su estándar laboral previo¹⁰⁵.

Del mismo modo se han descrito dificultades de la población pediátrica con fatiga post DCS para retornar a una adecuada actividad psicosocial y académica¹².

Conclusiones

La fatiga es un síndrome conocido ya en enfermedades neurológicas, con una alta prevalencia, como es el caso de la esclerosis múltiple. La fatiga post DCS es igualmente prevalente, aunque poco conocida. Aparentemente sería más frecuente en el ictus y TCE, aunque cada vez se estudia más en otras enfermedades sobrevenidas (tumores cerebrales neoplásicos, encefalopatías y encefalitis).

Se definiría como la sensación de estar exhausto, con baja energía y aversión al esfuerzo durante el desarrollo de una actividad física o mental sin disminución al descanso, y podría enfocarse desde una perspectiva tanto central como periférica, comprendiendo los aspectos cognitivos y mentales del primero, así como puramente motores y físicos del segundo, pero al mismo tiempo desde el dominio fisiopatológico de la estructura del sistema nervioso, reconociendo distintas áreas centrales y periféricas involucradas. Su origen radica en principios de alteración de la actividad neuronal producto del daño directo, así como de los efectos genéticos y epigenéticos secundarios relacionando conceptos metabólicos e inflamatorios.

La fatiga persistiría en el tiempo, incluso después de la recuperación total o parcial de otras limitaciones en la acti-

vidad, con una implicación directa negativa en la calidad de vida de estos pacientes, demostrándose un peor desempeño a largo plazo frente a poblaciones de similares características que no la presentan.

Su estudio se da principalmente en la actualidad a partir de herramientas clínicas del tipo escalas de valoración.

En cuanto a su tratamiento no existe actualmente consenso sobre tratamiento farmacológico y no farmacológico de la fatiga, pero sí una serie de recomendaciones de actividad conjunta dentro de un manejo neurorrehabilitador para intentar actuar sobre factores modificables relacionados.

Se requiere, por tanto, mayor conciencia de su presencia, epidemiología y fisiopatología, para poder realizar un diagnóstico precoz y permitir un uso adecuado de herramientas terapéuticas para limitar o eliminar su efecto negativo a largo plazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Murray CJLLA. The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Harvard University Press; 1996.
- Medrano MJ, Boix R, Cerrato E, Ramírez M. Incidence and prevalence of ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in Spain: A systematic review of the literature. *Rev Esp Salud Publica*. 2006;80:5–15.
- Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148:255–68.
- Kuppuswamy A. The fatigue conundrum Fatigue: The unexplained phenomenon. *Brain*. 2017;140:2240–5.
- Hinkle JL, Becker KJ, Kim JS, Choi-Kwon S, Saban KL, McNair N, et al. Poststroke fatigue: Emerging evidence and approaches to management: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Stroke*. 2017;48:e159–70.
- Cudeiro-Blanco J, Onate-Figuérez A, Soto-León V, Avendaño-Coy J, Mordillo-Mateos L, Brocalero-Camacho A, et al. Prevalence of fatigue and associated factors in a spinal cord injury population. *J Neurotrauma*. 2017;34:2335–41.
- Cantor JB, Ashman T, Bushnik T, Cai X, Farrell-Carnahan L, Gumber S, et al. Systematic review of interventions for fatigue after traumatic brain injury: A NIDRR traumatic brain injury model systems study. *J Head Trauma Rehabil*. 2014;29:490–7.
- Acciarresi M, Bogousslavsky J, Paciaroni M. Post-stroke fatigue: Epidemiology clinical characteristics and treatment. *Eur Neurol*. 2014;72:255–61.
- Annoni JM, Staub F, Bogousslavsky J, Brioschi A. Frequency, characterisation and therapies of fatigue after stroke. *Neurol Sci*. 2008;29:S244–6.
- Cronin H, O'Loughlin E. Sleep and fatigue after TBI. *NeuroRehabilitation*. 2018;43:307–17.
- Zgaljardic DJ, Durham WJ, Mossberg KA, Foreman J, Joshipura K, Masel BE, et al. Neuropsychological and physiological correlates of fatigue following traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2014;28:389–97.
- Wilkinson J, Marmol NL, Godfrey C, Wills H, Van Eijndhoven Q, Botchway EN, et al. Fatigue following paediatric acquired brain injury and its impact on functional outcomes: A systematic review. *Neuropsychol Rev*. 2018;28:73–87.
- Lagogianni C, Thomas S, Lincoln N. Examining the relationship between fatigue and cognition after stroke: A systematic review. *Neuropsychol Rehabil*. 2018;28:57–116.
- Norup A, Svendsen SW, Doser K, Ryttersgaard TO, Frandsen N, Gade L, et al. Prevalence and severity of fatigue in adolescents and young adults with acquired brain injury: A nationwide study. *Neuropsychol Rehabil*. 2019;29:1113–28.
- Stubberud J, Edvardsen E, Schanke AK, Lerdal A, Kjevevud A, Schillinger A, et al. Description of a multifaceted intervention programme for fatigue after acquired brain injury: A pilot study. *Neuropsychol Rehabil*. 2019;29:946–68.
- Mordillo-Mateos L, Soto-Leon V, Torres-Pareja M, Peinado-Palomino D, Mendoza-Laiz N, Alonso-Bonilla C, et al. Fatigue in multiple sclerosis: General and perceived fatigue does not depend on corticospinal tract dysfunction. *Front Neurol*. 2019;10:339.
- Anton HA, Miller WC, Townson AF, Imam B, Silverberg N, Forwell S. The course of fatigue after acute spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2017;55:94–7.
- Morsund ÅH, Ellekjær H, Gramstad A, Reiestad MT, Midgard R, Sando SB, et al. The development of cognitive and emotional impairment after a minor stroke: A longitudinal study. *Acta Neurol Scand*. 2019;140:281–9.
- Touzet C. Cognitive fatigue: An impaired cortical inhibitory replenishment. *Brain Inj*. 2017;31:1625–31.
- Bowen A, James M, Young G. National clinical guideline for stroke prepared by the intercollegiate stroke working party. 5th ed Royal College of Physicians; 2016.
- Staub F, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: A major but neglected issue. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12:75–81.
- Delva II, Lytvynenko NV, Delva MY. Post-stroke fatigue and its dimensions within first three months after stroke. *Wiad Lek*. 2017;70:43–6.
- Delva MY, Delva II, Lytvynenko NV. Post-stroke fatigue and its dimensions over the second half year after stroke. *Wiad Lek*. 2018;71:314–7.
- Delva I, Lytvynenko N, Delva M. Factors associated with post-stroke fatigue within the first 3 month after stroke. *Georgian Med News*. 2017;112:38–42.
- Glader EL, Stegmayr B, Asplund K. Poststroke fatigue: A 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden. *Stroke*. 2002;33:1327–33.
- Holmqvist A, Berthold Lindstedt M, Möller MC. Relationship between fatigue after acquired brain injury and depression, injury localization and aetiology: An explorative study in a rehabilitation setting. *J Rehabil Med*. 2018;50:725–31.
- Asher A, Fu JB, Bailey C, Hughes JK. Fatigue among patients with brain tumors. *CNS Oncol*. 2016;5:91–100.
- Amidei C. Symptom-based interventions to promote quality survivorship. *Neuro-Oncology*. 2018;20:27–39.
- Sarfo FS, Berchie P, Singh A, Nichols M, Agyei-frimpong M, Jenkins C, et al. Prevalence trajectory, and predictors of poststroke fatigue among ghanaians. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28:1353–61.
- Cumming TB, Yeo A, Marquez J, Churilov L, Annoni J, Badaru U, et al. Investigating post-stroke fatigue: An individual participant data meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2018;113:107–12.
- Ponsford JL, Sinclair KL. Sleep and fatigue following traumatic brain injury. *Psychiatr Clin NA*. 2014;37:77–89.
- Theadom A, Rowland V, Levack W, Starkey N, Wilkinson-Meyers L, McPherson K, et al. Exploring the experience of sleep and fatigue in male and female adults over the 2 years following

- traumatic brain injury: A qualitative descriptive study. *BMJ*. 2016;6:e010453.
33. Delva M, Lytvynenko N, Delva I. Factors associated with the time-based phenomenology of post-stroke fatigue over the first year after stroke occurrence. *Georgian Med News*. 2018;6:92–7.
 34. Mollayeva T, Kendzerska T, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A, Cassidy JD. Fatigue in adults with traumatic brain injury: Predictors and consequences. A systematic review of longitudinal study protocols. *Syst Rev*. 2013;2:57.
 35. Schiehser DM, Delano-wood L, Jak AJ, Hanson KL, Sorg SF, Orff H, et al. Predictors of cognitive and physical fatigue in post-acute mild–moderate traumatic brain injury. *Neuropsychol Rehabil*. 2016; 09602011.2016.1215999.
 36. Losoi H, Wäljas M, Turunen S, Brander A, Helminen M, Luoto TM, et al. Resilience is associated with fatigue after mild traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2014; <http://dx.doi.org/10.1097/HTR.000000000000055>.
 37. Nguyen S, Wong D, Mckay A, Rajaratnam SMW, Spitz G, William G, et al. Cognitive behavioural therapy for post-stroke fatigue and sleep disturbance: A pilot randomised controlled trial with blind assessment. *Neuropsychol Rehabil*. 2019;29:723–38.
 38. Woods M, Williamson JB, White KD, Maitland CG, Heilman KM. Shifting spatial neglect with repeated line bisections: Possible role of lateralized attentional fatigue. *Cogn Behav Neurol*. 2017;30:30–6.
 39. Berthold Lindstedt M, Johansson J, Ygge J, Borg K. Vision-related symptoms after acquired brain injury and the association with mental fatigue, anxiety and depression. *J Rehabil Med*. 2019;51:499–505.
 40. De Doncker W, Dantzer R, Ormstad H, Kuppuswamy A. Mechanisms of poststroke fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:287–93.
 41. Masel BE, Zgaljardic DJ, Forman J. Post-traumatic hypopituitarism and fatigue post-traumatic hypopituitarism and fatigue. *Neuropsychol Rehabil*. 2017;27:1071–9, <http://dx.doi.org/10.1080/09602011.2015.1125374>.
 42. Mollayeva T, Kendzerska T, Mollayeva S. A systematic review of fatigue in patients with traumatic brain injury: The course, predictors and consequences. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:684–716.
 43. Wang J, Li F, Xiao L, Peng F, Sun W, Li M, et al. Depressed TSH level as a predictor of poststroke fatigue in patients with acute ischemic stroke. *Neurology*. 2018;91:e1971–8.
 44. Chen K, Marsh EB. Chronic post-stroke fatigue: It may no longer be about the stroke itself. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;174:192–7.
 45. Kuppuswamy A, Clark EV, Sandhu KS, Rothwell JC, Ward NS. Post-stroke fatigue: A problem of altered corticomotor control? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:902–4.
 46. Schönberger M, Reutens D, Beare R, O'Sullivan R, Rajaratnam SMW, Ponsford J. Brain lesion correlates of fatigue in individuals with traumatic brain injury. *Neuropsychol Rehabil*. 2017;27:1056–70, <http://dx.doi.org/10.1080/09602011.2016.1154875>.
 47. Clinical practice guideline for the rehabilitation of adults with moderate to severe TBI. Comprehensive Assessment of the Person with TBI. Ontario Neurotrauma Foundation. Ontario. 2016.
 48. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al. AHA/ASA Guideline Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. *Stroke*. 2016;47, <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0000000000000098>.
 49. Van Coevorden EMP, Coomans MB, Heijenbrok-Kal MH, Ribbers GM, van den Bent MJ. Fatigue in patients with low grade glioma: systematic evaluation of assessment and prevalence. *J Neurooncol*. 2017;133:237–46.
 50. Berginström N, Nordström P, Schuit R, Nordström A. The Effects of (–) -OSU6162 on chronic fatigue in patients with traumatic brain injury: A randomized controlled trial. *J Head Trauma Rehabil*. 2017;32:e46–54.
 51. Clark AL, Sorg SF, Holiday K, Bliger E, Bangen KJ, Evangelista ND, et al. Fatigue is associated with global and regional thalamic morphometry in veterans with history of mild traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2019;33:382–92.
 52. Hardison ME, Roll SC. Mindfulness interventions in physical rehabilitation: A scoping review. *Am J Occup Ther*. 2016;70, 7003290030p1-9.
 53. Rau HK, Hendrickson RC, Roggenkamp HC, Peterson S, Parmenter B, Cook DG, et al. Fatigue—but not mTBI history PTSD, or sleep quality—directly contributes to reduced prospective memory performance in Iraq and Afghanistan era Veterans. *Clin Neuropsychol*. 2018;32:1319–36.
 54. Liu CH, Tsai CH, Li TC, Yang YW, Huang WS, Lu MK, et al. Effects of the traditional Chinese herb *Astragalus membranaceus* in patients with poststroke fatigue: A double-blind, randomized, controlled preliminary study. *J Ethnopharmacol*. 2016;194:954–62.
 55. Wen H, Weymann KB, Wood L, Mei Wang Q. Inflammatory signaling in post-stroke fatigue and depression. *Eur Neurol*. 2018;80:138–48.
 56. Delva M, Lytvynenko N, Delva I. Factors associated with post-stroke fatigue during the second half year after stroke. *Georgian Med News*. 2017;11:59–64.
 57. Wu D, Wang L, Teng W, Huang K, Shang X. Correlation of post-stroke fatigue with glucose, homocysteine and functional disability. *Acta Neurol Scand*. 2015;131:400–4.
 58. Cumming TB, Mead G. Classifying post-stroke fatigue: Optimal cut-off on the Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res*. 2017;103:147–9.
 59. Katzan IL, Thompson NR, Uchino K, Lapin B. The most affected health domains after ischemic stroke. *Neurology*. 2018;90:e1364–71.
 60. Jackson S, Mercer C, Singer BJ. An exploration of factors influencing physical activity levels amongst a cohort of people living in the community after stroke in the south of England. *Disabil Rehabil*. 2018;40:414–24.
 61. Ramírez-Moreno M, Muñoz-Vega P, Bartolomé Alberca S, Peral-Pacheco D. Health-related quality of life and fatigue after transient ischemic attack and minor stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28:276–84.
 62. Nadarajah M, Goh H-T. Post-stroke fatigue: A review on prevalence, correlates, measurement, and management. *Top Stroke Rehabil*. 2015;22:208–20.
 63. Tang WK, Chen YK, Liang HJ, Chu WCW, Mok VCT, Ungvari GS, et al. Subcortical white matter infarcts predict 1-year outcome of fatigue in stroke. *BMC Neurol*. 2014;14:1–6.
 64. Hawkins L, Lincoln ND, Sprigg N, Ward NS, Mistri A, Tyrrell P, et al. The Nottingham Fatigue After Stroke (NotFAST) study: Factors associated with fatigue severity at 6 months. *Int J Stroke*. 2017;24:592–6, <http://dx.doi.org/10.1177/1747493017732216>.
 65. Delva MY, Delva II, Lytvynenko NV. Post stroke fatigue and its dimensions over the second half year after stroke. *Wiad Lek*. 2018;71:314–7.
 66. Kumar RG, Gao S, Juengst SB, Wagner AK, Fabio A, Gao S, et al. The effects of post-traumatic depression on cognition, pain, fatigue, and headache after moderate-to-severe traumatic brain injury: A thematic review. *Brain Inj*. 2018;32:383–94.
 67. Sullivan KA, Blaine H, Kaye SA, Theadom A, Haden C, Smith SS. A systematic review of psychological interventions for sleep and fatigue after mild traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2018;35:195–209.

68. Abdulle AE, de Koning ME, Van Der Horn HJ, Scheenen ME, Roks G, Hageman G, et al. Early predictors for long-term functional outcome after mild traumatic brain injury in frail elderly patients. *J Head Trauma Rehabil.* 2018;33:e59–67.
69. Johansson B, Rönnbäck L. Assessment and treatment of mental fatigue after a traumatic brain injury. *Neuropsychol Rehabil.* 2017;27:1047–55.
70. Hebert JR, Forster JE, Stearns-Yoder KA, Penzenik ME, Brenner LA. Persistent symptoms and objectively measured balance performance among OEF/OIF veterans with remote mild traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2018;33:403–11.
71. Quinn DK, Mayer AR, Master CL, Fann JR. Prolonged postconcussive symptoms. *Am J Psychiatry.* 2018;175:103–11.
72. Fuller GW, Govind O, Tucker R, Raftery M. Sport concussion assessment tool - Third edition normative reference values for professional Rugby Union players. *J Sci Med Sport.* 2018;21:347–51.
73. Lequerica AH, Botticello AL, Lengenfelder J, Chiaravalloti S, Bushnik T, Dijkers MP, et al. Factors associated with remission of post-traumatic brain injury fatigue in the years following traumatic brain injury (TBI): A TBI model systems module study. *Neuropsychol Rehabil.* 2017;27:1019–30.
74. Sigurdardottir S, Andelic N, Røe C, Schanke AK. Depressive symptoms and psychological distress during the first five years after traumatic brain injury: Relationship with psychosocial stressors, fatigue and pain. *J Rehabil Med.* 2013;45:808–14.
75. Bushnik T, Englander J, Wright J. Patterns of fatigue and its correlates over the first 2 years after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2008;23:25–32.
76. Crichton A, Anderson V, Oakley E, Greenham M, Hearn S, Delzoppo C, et al. Fatigue following traumatic brain injury in children and adolescents: A longitudinal follow-up 6 to 12 months after injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2018;33:200–9.
77. Esbjörnsson E, Skoglund T, Sunnerhagen KS. Fatigue, psychosocial adaptation and Quality of Life ONE year after traumatic brain injury and suspected traumatic axonal injury; evaluations of patients and relatives: A pilot study. *J Rehabil Med.* 2013;45:771–7.
78. Palm S, Rönnbäck L, Johansson B. Long-term mental fatigue after traumatic brain injury and impact on employment status. *J Rehabil Med.* 2017;49:228–33.
79. Chiou KS, Chiaravalloti ND, Wylie GR, Deluca J, Genova HM. Awareness of subjective fatigue after moderate to severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2016;31:e60–8.
80. Puhr A, Ruud E, Anderson V, Due-tønnesen BJ, Skarbø B, Finset A, et al. Self-reported executive dysfunction fatigue, and psychological and emotional symptoms in physically well-functioning long-term survivors of pediatric brain tumor. *Dev Neuropsychol.* 2019;44:88–103.
81. Cole AM, Scherwath A, Ernst G, Lanfermann H, Bremer M, Steinmann D. Self-reported cognitive outcomes in patients with brain metastases before and after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:705–12.
82. Johnson AH, Rice M, Turner-Henson A, Haase JE, Azuero A. Perceived stress and the fatigue symptom cluster in childhood brain tumor survivors. *Oncol Nurs Forum.* 2018;45:775–86.
83. Jonasson A, Levin C, Renfors M, Strandberg S, Johansson B. Mental fatigue and impaired cognitive function after an acquired brain injury. *Brain Behav.* 2018;8:e01056, <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.1056>.
84. Ozyemisci-Taskiran O, Batur EB, Yuksel S, Cengiz M, Karatas GK. Topics in stroke rehabilitation validity and reliability of fatigue severity scale in stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2019;26:122–7.
85. Johansson B, Lars R. Novel computer tests for identification of mental fatigue after traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation.* 2015;36:195–202.
86. Ho Jang S, Gyu Kwon H. Injury of the Ascending reticular activating system in patients with fatigue and hypersomnia following mild traumatic brain injury. *Medicine.* 2016;95:e2628.
87. Nordin LE, Möller MC, Julin P, Bartfai A, Hashim F, Li T. Post mTBI fatigue is associated with abnormal brain functional connectivity. *Sci Rep.* 2016;16:21183, <http://dx.doi.org/10.1038/srep21183>.
88. Visser MM, Maréchal B, Goodin P, Lillcrap TP, Garcia-Esperon C, Spratt NJ, et al. Predicting modafinil-treatment response in poststroke fatigue using brain morphometry and functional connectivity. *Stroke.* 2019;50:602–9.
89. Johansson B, Wentzel AP, Andréll P, Rönnbäck L, Mannheimer C. Long-term treatment with methylphenidate for fatigue after traumatic brain injury. *Acta Neurol Scand.* 2017;135:100–7.
90. Wu S, Kutlubaev MA, Chun HYY, Cowey E, Pollock A, Macleod MR, et al. Interventions for post-stroke fatigue. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;7:CD007030, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007030>.
91. Rönnbäck L, Mannheimer C. Toward methylphenidate treatment of mental fatigue and cognitive function after a traumatic brain injury. A clinical prospective study. *J Clin Psychopharmacol.* 2018;38:164–5.
92. Johansson B, Wentzel AP, Andréll P, Mannheimer C, Rönnbäck L. Methylphenidate reduces mental fatigue and improves processing speed in persons suffered a traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2015;29:758–65, <http://dx.doi.org/10.3109/02699052.2015.1004747>.
93. Jin C, Cho S, Park S, Jung W, Moon S, Park J, et al. Buyang Huanwu Tang (Boyang Hwano Tang) for the treatment of post-stroke fatigue. *Medicine.* 2009;37:98.
94. Hirsch O, Leyh J, Karch C, Ferlings R, Schäfer D. Impact of a training program for caregivers of neurological patients on depression, prostration, and subjective burden. *J Neurosci Nurs.* 2014;46:97–105.
95. Catsman-Berrevoots C. Physical activity after mild traumatic brain injury: What are the relationships with fatigue and sleep quality? Is physical activity a key to prevention of post-concussive symptoms? *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23:4–5.
96. Shepherd AI, Pulsford R, Poltawski L, Forster A, Taylor RS, Spencer A, et al. Physical activity, sleep, and fatigue in community dwelling stroke survivors. *Sci Rep.* 2018;8:7900.
97. Thilarajah S, Mentiplay BF, Bower KJ, Tan D, Pua H, Williams G, et al. Factors associated with post-stroke physical activity: A Systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018;99:1876–89.
98. Kolakowsky-Hayner SA, Bellon K, Toda K, Bushnik T, Wright J, Isaac L, et al. A randomised control trial of walking to ameliorate brain injury fatigue: A NIDRR TBI model system centre-based study. *Neuropsychol Rehabil.* 2017;27:1002–18.
99. Blikman LJM, van Meeteren J, Twisk JWR, de Laat FAJ, de Groot V, Beckerman H, et al. Effectiveness of energy conservation management on fatigue and participation in multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler J.* 2017;23:1527–41.
100. Raina KD, Morse JQ, Chisholm D, Lou Leibold M, Shen J, Whyte E. Feasibility of a cognitive behavioral intervention to manage fatigue in individuals with traumatic brain injury: A pilot study. *J Head Trauma Rehabil.* 2016;31:e41–9.
101. West A, Jennum P, Simonsen SA, Sander B, Pavlova M, Iversen HK. Impact of naturalistic lighting on hospitalized stroke patients in a rehabilitation unit: Design and measurement. *Chronobiol Int.* 2017;34:687–97.
102. West A, Amalie S, Jennum P, Cyril N, Schønsted M. An exploratory investigation of the effect of naturalistic light on fatigue and subjective sleep quality in stroke patients admitted for rehabilitation: A randomized controlled trial. 2019;45:187–200.

103. Sinclair KL, Ponsford JL, Taffe J, Lockley SW, Rajaratnam SMW. Randomized controlled trial of light therapy for fatigue following traumatic brain injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014;28:303–13.
104. Palstam A, Törnbom M, Sunnerhagen KS. Experiences of returning to work and maintaining work 7 to 8 years after a stroke: A qualitative interview study in Sweden. *BMJ Open*. 2018;8:e021182.
105. Cooksley R, Maguire E, Lannin NA, Unsworth CA, Farquhar M, Galea C, et al. Persistent symptoms and activity changes three months after mild traumatic brain injury. *Aust Occup Ther J*. 2018;65:168–75.